

Der Einfluß des Alkohols
auf die Funktion endokriner Drüsen

Werner Stadtherr

1901
—

Aus der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Paumgartner

Der Einfluß des Alkohols
auf die Funktion endokriner Drüsen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Stadtherr
aus
Landshut

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H.-J. Karl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Paumgartner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 10. 81



I. Einleitung und Zusammenfassung	
II. Die chemische Zusammensetzung und die physikalischen Eigenschaften der Substanzen	
1. Die chemische Zusammensetzung	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
III. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
IV. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
V. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
VI. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
VII. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
VIII. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
IX. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
X. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XI. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XII. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XIII. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XIV. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XV. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XVI. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XVII. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XVIII. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XIX. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	
XX. Die chemischen Reaktionen	
1. Die chemischen Reaktionen	
2. Die physikalischen Eigenschaften	

meinem Doktorvater und Mentor
Prof. Dr. med. H.-J. Karl
gewidmet

INHALT

1. Einleitung und Fragestellung	2
II. Experimentelle Ergebnisse und klinische Beobachtungen am Menschen	
- bei akuter Alkoholintoxikation und	
- bei chronischem Alkoholismus	3
1. Hypothalamus/Neurohypophyse	3
2. Hypothalamus/Adenohypophyse (ACTH, GHG, PRL, TSH, LH / FSH)	6
3. Schilddrüse und Nebenschilddrüse	20
4. Nebenniere (NNR / NNM)	23
5. Endokrines Pankreas (α -Zellen, β -Zellen)	37
6. Gonaden (Testes / Ovar)	47
III. Diskussion der Ergebnisse und Beobachtungen	56
1. Hypothalamus/Neurohypophyse	56
2. Hypothalamus/Adenohypophyse	60
3. Schilddrüse und Nebenschilddrüse	68
4. Nebenniere	70
5. Endokrines Pankreas	83
6. Gonaden	90
IV. Zusammenfassung	95
Literaturverzeichnis	101

I. Einleitung und Fragestellung

Über den Alkoholismus und den Alkoholmißbrauch liest man erschreckende Berichte. So förderte eine epidemiologische Übersichtsstudie 1979 zutage, daß als pathologische Alkoholkonsumenten - Personen, die mehr als 80 g Äthanol täglich zu sich nehmen - zwei bis sieben Prozent der Bevölkerung der BRD anzusehen sind, es also in der Bundesrepublik ca. 1,2 bis 4 Millionen Alkoholabhängige gibt (147).

Nach weiteren Angaben derselben epidemiologischen Studie werden „in Akutkrankenhäusern mehr Alkoholiker behandelt als Patienten mit z.B. Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür, Asthma, Gicht oder Tuberkulose" (147).

So weit die Angaben zur Bedeutung des Themas für die Gesellschaft und die Medizin. Es ist folglich nicht erstaunlich, daß die Veränderungen in der Leber, dem Hauptmetabolisierungsorgan des Alkohols, viel beschrieben sind, besonders die immer noch schlechte Prognose bei alkoholtoxischer Hepatitis und Cirrhose. Therapieresistent sind auch die kardialen Folgen des Abusus, welche derzeit als ‚alkoholische Kardiomyopathie‘ diagnostiziert werden.

Bisher nur punktuell bekannt sind die primären und sekundären Auswirkungen des Äthanols auf das Endokrinium, da es darüber bis jetzt keine zusammenfassende Darstellung gibt.

Die vorliegende Arbeit soll deshalb den gegenwärtigen Stand des Wissens über die Pathologie und Klinik der äthanolinduzierten Alterationen der endokrinen Drüsen des Körpers darlegen. Beschrieben werden spezielle Endokrinopathien hinsichtlich ihrer Manifestation im Rausch und im chronischen Abusus, ihrer Prognose und ihrer Therapie.

Die experimentellen Daten stammen aus klinischen Tests und Beobachtungen am Menschen, die in der Literatur der letzten Jahre beschrieben wurden. Alkohol und Äthanol werden als Synonyma verwendet, da weitere Alkohole bei der Auswertung nicht berücksichtigt sind.

Die Reihung der Ergebnisse erfolgt in Abschnitten, in denen jeweils die Daten über Befunde im Rausch und im chronischen Alkoholismus hinsichtlich einer Drüse zusammengefaßt sind. Dabei ist eine Abrundung durch tierexperimentelle Ergebnisse möglich. Eine kritische Betrachtung schließt sich daran an.

II. Experimentelle Ergebnisse und klinische Beobachtungen am Menschen

- bei akuter Alkoholintoxikation und
- bei chronischem Alkoholismus

1. Hypothalamus / Neurohypophyse

Die ersten experimentellen Beobachtungen veröffentlichten 1951 Van Dyke und Ames (nach 38) zum hypothalamisch-hypophysären Hormon ADH nach Versuchen an Ratten.

Sie beobachteten eine gesteigerte Diurese bei ihren Versuchstieren während einer akuten Alkoholintoxikation, die sie auf eine direkte oder indirekte Minderung der ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen zurückführen konnten.

Beim Menschen kann heute eine äthanolinduzierte Inhibierung der ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen in der akuten Intoxikation als gesichert angesehen werden, wobei allerdings der Einfluß einer Syntheseminderung des Vasopressins im Hypothalamus noch nicht endgültig auszuschließen ist (24, 32, 40, 166). Die daraus folgende Verminderung der peripheren ADH-Konzentration bedingt eine geringere Wasserrückresorption in der Niere am distalen Tubulus und im Sammelrohr als im nicht-intoxikierten Zustand, was zur Diurese führt.

Die gesteigerte Urinproduktion nimmt dabei, so Cobo (24), im Verhältnis zur Blutalkoholkonzentration zu.

Inwieweit die verringerte Vasopressinkonzentration auch noch durch eine erhöhte Metabolisierungsrate mitverursacht ist, wie es von Aziz e.a. (4) für Ratten dokumentiert werden kann, ist für Menschen nicht untersucht.

Die Minderung der ADH-Konzentration im Blut des Alkoholisierten kann demnach herbeigeführt werden durch

- primär
 - eine Hemmung der ADH-Freisetzung aus dem HHL
 - eine Blockade der Vasopressinsynthese
- sekundär
 - einen beschleunigten ADH-Abbau.

Eine von Linkola e.a. (74) dokumentierte erhöhte ADH-Serumkonzentration bei jugendlichen Probanden in alkoholisiertem Zustand ist nicht verwertbar. Die Mehrzahl der Versuchsteilnehmer hatte sich während des Versuchs erbrochen, wodurch ihr Wasser- und Elektrolythaushalt empfindlich verändert worden war.

Ganz im Gegensatz zur oben aufgezeigten leichten Dehydratation akut Alkoholisierter beschreiben Farmer und Fabre (32), daß chronische Alkoholiker eher hyperhydriert sind. Die Autoren, welche es bei dieser allgemeinen Feststellung belassen, erklären sich diesen Sachverhalt als Folge einer vermehrten Aldosteron-Inkretion.

Ein Einfluß der Neurohypophyse auf diese Hyperhydrierung ist nahezu auszuschließen, da sowohl dieser Zustand selbst als auch der Äthanolkonsum an sich die Freisetzung des antidiuretischen Hormons hemmen.

Auch über das zweite hypothalamisch-neurohypophysäre Hormon, das Wehen- und Stillhormon Oxytocin, liegen eindeutige Beobachtungen für die akute Alkoholintoxikation vor.

Bei 40 gesunden Frauen, 2-8 d post partum, verringert eine Äthanolinfusion in einer Dosis über 1 g/kg KG signifikant die maternale Milchabgabe, die durch zehnminütiges Saugen des Kleinkindes an der Brust provoziert wird. Das Ausmaß dieser Abschwächung korreliert dabei mit der applizierten Alkoholmenge, so daß ab 2,5 g/kg KG die Milchabgabe vollständig sistiert (24).

In allen untersuchten Fällen antagonisiert eine Applikation synthetischen Oxytocins in unterschiedlicher Dosis die Äthanolinduzierte Alteration (24), was für den nicht-peripheren Angriffspunkt des Alkohols spricht.

Begleitend wird in zwei Fällen die Uterusaktivität durch Messung des intrauterinen Drucks mit verfolgt: die Kontraktion sistiert nach Alkoholgaben über 0,7 g/kg KG (24).

Weiterhin wird diese Äthanolische Wirkung von Wagner e.a. (166) an elf Frauen 90-95 h post partum untersucht. Mit Hilfe externer Tokographie dokumentieren die Autoren, wie nach einer oralen Alkoholgabe (0,5 - 1,1 g/kg KG) sich sofort die Uterusaktivität vermindert, die durch das Saugen des Neugeborenen an der Brust provoziert wird. Die Aktivitätsminderung korreliert dabei mit der Menge des applizierten Alkohols und führt zum völligen Uterusstillstand bei der höchsten ausgetesteten Menge (1,1 g/kg KG). Im Durchschnitt, so errechnen die Autoren, verringert sich die Aktivität um 54 % im Vergleich zum nicht-alkoholischen Kontrollwert derselben Frauen.

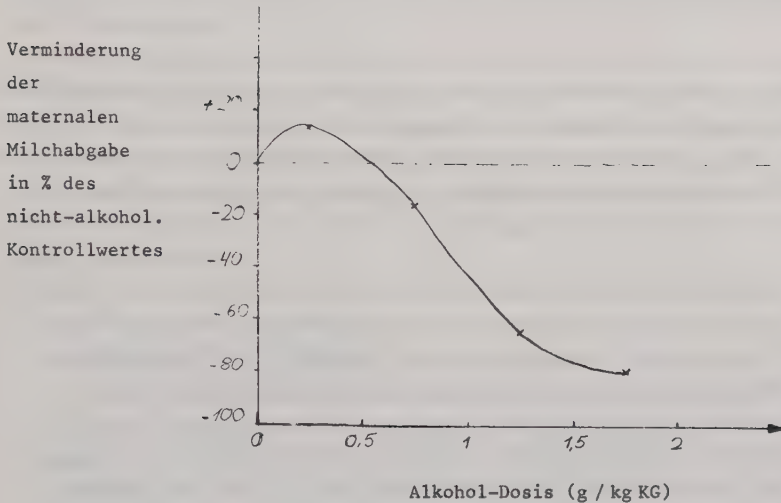


Abb. 1: Die Verminderung der maternalen Milchabgabe post partum in Abhängigkeit von der applizierten Dosis Äthanol (nach 24).

Die Anzahl der spontanen, nicht provozierten Uteruskontraktionen ist ebenfalls vermindert, wie Wagner e.a. (166) beobachten konnten.

Ferner dokumentieren diese Autoren, wie in allen Fällen eine Oxytocingabe (200 mU) die Äthanolwirkung antagonisiert.

Um die Pathophysiologie dieses Sachverhaltes zu ergründen, führten Gibbens und Chard (42) Reihenblutuntersuchungen an 97 Frauen mit spontanen Wehen durch. Sie stellten fest, daß Oxytocin aus der Neurohypophyse in kleinsten Quantitäten („spurts“) freigesetzt wird. Die Frequenz dieser „spurts“ vermindert sich nach Alkoholapplikation sofort in Abhängigkeit von der Äthanolmenge, ohne das gleichzeitig bereits eine meßbare Änderung der Uterusaktivität eintreten muß.

Diese Beobachtung stützt den oben angeführten Rückschluß, daß der alkoholische Wirkort nicht mit dem peripheren Erfolgsorgan identisch ist.

2. Hypothalamus / Adenohypophyse

(ACTH, GH, PRL, TSH, LH/FSH)

War im letzten Kapitel die Neurohypophyse als Hormonspeicher nicht vom Hormonsyntheseort zu trennen, so ist der Hypothalamus als übergeordnetes Steuerorgan der Adenohypophyse im folgenden nicht eindeutig von ihr zu separieren, da es derzeit hinsichtlich der Alkoholwirkung in diesem Bereich noch an genaueren Kenntnissen mangelt. Es ist deshalb angebracht, beide Organe in einem Abschnitt zu besprechen.

Eine Hyperglukokortikoidämie nach Alkohol ist häufig beschrieben (s. Nebenniere). Die ACTH-Konzentration im Blut nach Alkoholaufnahme haben jedoch bisher lediglich Leppäluoto und Mitarbeiter gemessen (67). Überraschenderweise zeigt sich kein Unterschied in den Plasma-ACTH-Werten nach Konsum des alkoholischen Getränks (1,5 g / kg KG) und der Kontrolle mit alkoholfreiem Getränk. Diese Beobachtung ist jedoch nicht verwertbar, da die jugendlichen Probanden in beiden Testreihen präexperimentell sehr hohe Hormonspiegel aufwiesen, was die Autoren durch eine gewisse ängstliche Grundhaltung der Teilnehmer erklären.

Ebenfalls nur von geringer Verwendbarkeit sind die Angaben von Jenkins e. a. (54): Bei zwei Patienten mit Hypophysenadenom fiel die Blut-Cortisol-Konzentration um ca. 2 µg / 100ml nach Alkoholgabe; die Nebennierenrinde reagierte aber regelrecht auf exogenes ACTH.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß die ACTH-Erhöhung im Blut bei einer Alkoholintoxikation bisher nur theoretisch gefordert, nicht aber dokumentiert ist.

Spärlich sind die Literaturstellen auch über das ACTH bei chronischen Alkoholikern. Geokas e. a. (41) schreiben in einem Abstract, daß bei 27 untersuchten Alkoholikern Plasmacorticotropin ($511,9 \pm 361,5$ pg/ml; $n = 0-80$ pg/ml) und Plasmacortisol erhöht waren. Die Patienten waren kurz vor der Messung in intoxiziertem Zustand in das Spital aufgenommen worden.

Eine Insulinhypoglykämie, einige Zeit später, führte jedoch nur in einem der drei teilnehmenden Patienten zu einer hormonellen Antwort, die selbst wiederum nur moderat war (keine detaillierten Angaben).

So weit die Befunde zum Corticotropin. Wesentlich zahlreicher sind die Untersuchungen über das Wachstumshormon. Zuerst die Publikationen über die akute Alkoholintoxikation.

Bellet e.a. (11) führen aus, daß nach einer oralen Äthanolaufnahme (1,5 ml pro kg KG) am Vormittag in 8 von 11 der jugendlichen Freiwilligen der HGH-Plasma-Spiegel anstieg gegenüber den Kontrollwerten. Das Maximum wurde zwischen 60 und 90 min post applicationem erreicht; nach 180 min war in keinem der Teilnehmer mehr eine Veränderung meßbar. Die Werte sind in der nachstehenden Tabelle aufgelistet.

Tab. 1: HGH-Plasma-Konzentrationen in Jugendlichen nach Alkoholgabe und in der Kontrolle (nach 11).

Zeit post appl. (min)	Kontrolle ($\mu\text{g/ml}$)	Intoxikation ($\mu\text{g/ml}$)
0	$0,94 \pm 0,57$	$1,00 \pm 0,67$
60	$1,00 \pm 0,72$	$5,65 \pm 5,99$
90	$1,32 \pm 1,40$	$5,94 \pm 5,73$
180	$2,03 \pm 1,88$	$2,13 \pm 1,76$

Dagegen schreiben Leppäluoto e.a. (67), daß Alkoholgenuß (oral 1,5 g / kg KG) am frühen Abend bei ihren Probanden ($n=9$) den hormonellen Plasma-Konzentrations-Anstieg zwischen 18 und 24 Uhr vollständig verhindere. Der HGH-Spiegel schwankte nur zwischen 0,4 und 0,8 ng / ml, was sich signifikant vom Maximum des Kontrollwertes, $3,1 \pm 1,3$ ng / ml um 22.00 Uhr, unterschied.

Nach 3 d Fasten zeigte sich bei einer Gruppe männlicher Versuchsteilnehmer ($n=6$) während einer Äthanolinfusion (6 h; BAK: 236 mg / 100 ml) nur Schwankungen im HGH-Level (8).

Arky und Mitarbeiter (nach 11) hingegen ließen eine weibliche Freiwillige 3 d hungern, infundierten Alkohol und beobachteten einen Abfall der HGH-Konzentration.

Priem e.a. (114) berichten, daß Äthylalkohol die Plasma-HGH-Antwort auf Hypoglykämie verringert (im Durchschnitt 32,9 versus 46,9 ng/ml). Der hypoglykämische Zustand war in den Freiwilligen (n=9) erreicht worden durch eine mindestens zwölfstündige Nahrungskarenz und durch eine i.v. Gabe von 0,1 U/kg KG Insulin; außerdem hatte jeder 30 min. vor Versuchsbeginn 50 ml Äthanol erhalten.

Desgleichen wird die durch Arginin-Infusion induzierte HGH-Antwort durch Alkohol vermindert, im Vergleich zum Kontrollwert (Andreani, nach 83).

Einen merklichen Einfluß der durch Äthanol reduzierten HGH-Inkretion auf die Glukose-Homöostase lehnen Priem und Mitarbeiter (114) ab, da sich die Blutglukose in beiden Untersuchungen nicht signifikant unterschied und somit nicht allzusehr von der HGH-Änderung beeinflußt sein konnte.

Indes ist die Reduzierung der freien Fettsäuren - Maximum nach 30 min - in der Versuchsreihe mit Alkohol wesentlich geringer als in der Kontrollreihe, i.e. die Konzentration der FFA in den Probanden war signifikant über dem Kontrollwert, so daß die Autoren einen Einfluß der HGH-Verminderung hierauf bejahen, zugleich aber einschränkend feststellen, daß die HGH-Änderung umgekehrt auch von den FFA abhängen kann.

Bellet e.a. (11) dagegen berichten, daß erst 2 h nach der Alkoholaufnahme ein Absinken der FFA zu beobachten ist, im Vergleich zu den konstanten FFA-Werten in der Kontrollgruppe.

Zu erwähnen ist ferner eine Beobachtung von Tamburrano e.a. (141), daß durch eine Alkoholinfusion die abnormale Inkretion eines Tumors in Akromegalen gemindert werden kann.

Zum HGH beim chronischen Alkoholismus liegen die folgenden Beobachtungen vor.

In den Kranken (n=24), so Chalmers e.a. (18), ist die basale HGH-Konzentration vermindert (2,6 versus 7,8 mU/l). Eingeschränkt ist ferner die HGH-Antwort bei einer Insulinhypoglykämie (0,1 U/kg KG): 60 min post appl. 25,2 versus 78,6 mU/l im Mittelwert.

Ebenfalls eine Suppression der HGH-Inkretion nach Provokation mit Propanolol-Glukagon dokumentieren Ganda und Mitarbeiter (39) in über der Hälfte ihres untersuchten Patientengutes ($n = 25$). Die hormonelle Reaktion ist unabhängig von Schwankungen der Blutglukose, die sich nicht signifikant unterscheidet im Kontrollversuch und im Experiment.

Sämtliche Veränderungen, so beobachtet die Arbeitsgruppe weiter, sind nach zweiwöchiger Alkoholkarenz nicht mehr festzustellen, was die Autoren besonders die Unversehrtheit der Leberfunktionen - dargestellt an den Serum-Transaminasen - betonen läßt.

In Patienten mit alkoholischer Lebercirrhose ($n = 9$) messen Zanoboni und Mitarbeiter (179) erhöhte HGH-Plasma-Spiegel (Mittelwert $8,0 \pm 1,4$ ng/ml). Eine Injektion synthetischen TRHs (400 µg) bewirkt nach 10 min einen signifikanten Anstieg der Plasma-HGH-Konzentration in 7 von 9 Kranken. Diese Reaktion läßt sich in Gesunden nicht provozieren.

Die gleiche Beobachtung dokumentiert Van Thiel e.a. (162), wobei es ihm möglich ist, den Einfluß der Leberfunktion auf die HGH-Balance noch deutlicher darzulegen: In der Gruppe mit pathologischen Befunden sind die Cirrhotiker wesentlich häufiger vertreten ($n = 9$) als in der Gruppe mit weniger auffälligen Befunden (1 Cirrhotiker, dagegen 9 Patienten mit Fettleber). Einzelheiten können Tabelle 2 entnommen werden.

Über Prolaktinveränderungen in der Alkoholintoxikation finden sich bisher nur wenige Veröffentlichungen.

Einen transienten Serum-PRL-Anstieg nach oraler Äthanolapplikation (50 g) bei gesunden jugendlichen Probanden erwähnt Wright (174).

Im Gegensatz dazu beschreiben Linnoila e.a. (75) einen inhibitorischen Äthanoleffekt. Zehn Probanden tranken innerhalb einer halben Stunde Alkohol (1,5 g/kg KG) oder ein Placebo. Eine halbe Stunde später erhielten sie 10 µg/kg KG TRH oder ein Placebo i.v.. Äthanol allein senkte den basalen PRL-Spiegel sofort. In gleicher Weise verminderte Äthanol die TRH-induzierte Hyperprolaktinämie. Die Daten können Tabelle 3 entnommen werden.

Tab. 2: HGH in Alkoholikern basal und nach Stimulierung in Abhängigkeit von Leberhistologie und TRH-Verhalten (nach 162).

Mit normaler TRH-Antwort			Mit erhöhter HGH-Antwort auf TRH		
Leber-Histologie	Basales HGA ng/ml	Stimulations- maximum HGH ng/ml	Leber-Histologie	Basales HGA ng/ml	Stimulations- maximum HGH ng/ml
Fettleber	1,6	1,6	Fettleber	1,6	5,6
Fettleber	1,6	2,8	Alkoholhepatitis	9,8	20,9
Alkoholhepatitis			Alkoholhepatitis		
+ Cirrhose	1,6	1,6	+ Cirrhose	1,6	9,0
Cirrhose	1,6	1,7	Fettleber	2,1	6,5
Alkoholhepatitis			Cirrhose	1,6	8,8
+ Cirrhose	1,6	1,7	Fettleber	1,6	9,5
Fettleber	1,6	2,4	Cirrhose	1,6	26,5
Fettleber	1,9	3,0	Cirrhose	4,3	12,4
Fettleber	1,9	3,7	Cirrhose	2,6	7,3
Fettleber	0,9	0,9	Cirrhose	3,3	5,7
Alkoholhepatitis			Cirrhose	5,1	7,5
+ Cirrhose	1,1	1,7	Cirrhose	4,8	10,8
Fettleber	1,8	4,0	Alkoholhepatitis		
Fettleber	0,7	1,5	+ Cirrhose	5,7	8,8
Fettleber	0,6	1,0	Cirrhose	9,6	36,2
Alkoholhepatitis	1,3	2,9	Cirrhose	6,0	9,6
Mittelwert	1,4	2,2	Mittelwert	4,1	12,3
Standardabweichung	0,1	0,2	Standardabweichung	0,7	2,3

Tab. 3 : Die Wirkung von Äthanol, TRH und TRH + Äthanol auf den Serum-PRL-Spiegel und die PRL-Antwort auf TRH (nach 75).

	Serum-Prolaktin (mU/L)		
	Ausgangszeit	Δ 30' Veränd.	Δ 120' Veränd.
Placebo	199 $\pm$ 49	- 8 $\pm$ 41	+ 37 $\pm$ 61
Äthanol	197 $\pm$ 41	- 40 $\pm$ 50	- 21 $\pm$ 105
TRH	202 $\pm$ 91	+ 1202 $\pm$ 352	+ 329 $\pm$ 187
TRH + Äthanol	239 $\pm$ 94	+ 985 $\pm$ 475	+ 37 $\pm$ 106

Bei zeitlich später als oben angesetzten Messungen beobachteten Ylikahri e.a. (177) eine TRH-induzierte Prolaktinhyperinkretion im Rausch. Bei den 12 Versuchsteilnehmern steigerten 100 μ g TRH i.v. eine Stunde nach Ende der dreistündigen Alkoholinfusion (1,5 g / kg KG) die PRL-Plasma-Konzentration im Vergleich zum nichtalkoholischen Kontrollwert. Nach weiteren 10 h allerdings blieb eine erneute Gabe von TRH bei den vorher Intoxikierten wirkungslos, während die Kontrollwerte erwartungsgemäß anstiegen. Weitere Untersuchungen mit dem Ziel, den Zeitpunkt der endgültigen Re-normalisierung festzustellen, wurden nicht durchgeführt.

Tab. 4 : TRH-induzierter Plasma-PRL-Anstieg nach Alkoholinfusion (Angaben in % zum präexperimentellen Ausgangswert) (nach 177).

	1 h post infus.	11 h post infus.
Kontrolle	392 $\pm$ 109	227 $\pm$ 69
Alkoholappl.	583 $\pm$ 227	8 $\pm$ 21

Deutlich tritt eine Tendenz zur Plasma-PRL-Erhöhung durch Äthanol bei chronisch Alkoholkranken hervor.

Majumdar (81) beschreibt zehn Alkoholiker mit PRL-Spiegeln, die über die Norm erhöht sind: im Mittelwert $438,3 \mu\text{U/ml} \pm 324,8$ (normal bis $270 \mu\text{U/ml}$). Bei den Kranken hatte man vorher die klinischen Zeichen einer Cirrhose ausgeschlossen, ebenso Medikamente, die das Ergebnis hätten verfälschen können. Zwei der Patienten waren hypogonad, einer von beiden zeigte eine leichte Gynäkomastie. Einzelwerte zeigt Tabelle 5.

Tab. 5: Serum-PRL-Spiegel in chronischen Alkoholikern (nach 81).

Patient	Serum-PRL ($\mu\text{U/ml}$)
1 --	350
2 --	330
3 --	245
4 Hypogonadie	1350
5 --	358
6 --	278
7 --	405
8 Hypogonadie + Gynäkomastie	428
9 --	326
10 --	313

Bei 50 nicht näher beschriebenen Alkoholikern messen Van Thiel e.a. (153, 154) eine doppelt so hohe Plasma-PRL-Konzentration als bei gesunden Personen (Mittelwert $23,4 \pm 10$ versus $11,1 \pm 4,6 \text{ pg/ml}$). Auch liegt der Prolaktin-Spiegel, zusammen mit dem Östrogen-Spiegel, in den Suchtkranken mit Gynäkomastie signifikant über den Werten derjenigen ohne dieses Symptom.

Wie oben erwähnt, ist das Patientengut nicht näher charakterisiert, so daß die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt weiterverwertet werden können.

Die PRL-Antwort nach TRH-Stimulation unterscheidet sich in 50 weiteren untersuchten Alkoholikern nicht von den Normalwerten, unabhängig vom Zustand der Leber oder einer Gynäkomastie. Mowat e.a. (96) belassen es jedoch bei dieser lapidaren Feststellung, so daß diese Befunde nur bedingt verwertbar sind.

Signifikant erniedrigt ist Prolaktin im Serum von Alkoholikern ($n = 12$, keine weiteren Angaben) während einer Entzugsbehandlung ($12,8 \text{ ng/ml} \pm 2,1$) und reagiert nur eingeschränkt auf $4 \times 0,5 \text{ mg/d}$ TRH-Gabe ($33,7 \text{ ng/ml} \pm 6,4$), so Loosen e.a. (76). Diese Autoren zogen dabei zum Vergleich die Werte nach dem Entzug heran (basal $22,9 \text{ ng/ml} \pm 2,9$, stimuliert $57,7 \text{ ng/ml} \pm 11,4$) sowie die von Gesunden (basal $18,0 \text{ ng/ml} \pm 2,9$, stimuliert $57,3 \text{ ng/ml} \pm 15,8$). Gleichzeitig ist damit die Reversibilität der Alteration dokumentiert, da die letztgenannten Werte nicht mehr signifikant differieren.

Bei manifester alkoholischer Lebercirrhose ist die PRL-Konzentration im Blut erhöht ($8,5 \pm 4,5 \text{ ng/ml}$ versus $5,5 \pm 1,7 \text{ ng/ml}$), so Wernze (169) nach Untersuchungen an 75 Patienten. Desgleichen findet sich eine im Durchschnitt auf das Doppelte angestiegene Antwort nach 400 µg TRH : $41,8 \pm 17,5 \text{ ng/ml}$ versus $20,4 \pm 4,7 \text{ ng/ml}$.

Eine Hyperprolaktinämie messen auch Lindholm e.a. (70) in 14 ihrer 30 untersuchten Alkoholiker mit gemischter Leberhistologie. Ferner kann die Arbeitsgruppe eine signifikante Korrelation zwischen Spermatogenese und Prolaktinkonzentration darstellen: Patienten mit stark eingeschränkter Spermatogenese hatten höhere basale Serum-PRL-Spiegel als diejenigen mit intaktem Germinal-Epithel.

Wenig Interesse fanden in der Literatur auch TSH-Veränderungen in einer akuten Alkoholintoxikation.

Das ist insoweit verständlich, als bisher zwei Arbeitsgruppen in 21 dokumentierten Fällen keine TSH-Blut-Konzentrationsänderungen im Alkoholrausch ($1,5 \text{ g/kg KG}$) messen konnten.

Keine Differenz manifestierte sich auch nach TRH-Gabe (je 200 µg) in der TSH-Konzentration zwischen den Kontrollwerten und den experimentellen Ergebnissen (67, 177).

Bei chronischen Alkoholikern (keine näheren Angaben) wird der TSH-Spiegel im Blut ebenfalls als unauffällig beschrieben, in insgesamt 37 Fällen (76, 83). Die TSH-Antwort auf TRH ist regelrecht (83). Während einer Entzugsbehandlung ist sowohl die basale als auch die stimulierte TSH-Konzentration im Blut meist leicht vermindert (76). Die Einzelwerte zeigt die folgende Tabelle.

Tab. 6 : TSH-Plasma-Konzentration basal und nach Stimulierung (0,5 mg x 4 / d TRH) in Alkoholikern (nach 76).

	TSH (μ U/ml)	
	basal	stimuliert
Alkoholiker während einer Entzugsbehandlung	$3,5 \pm 0,2$	$9,7 \pm 1,1$
Alkoholiker nach einer Entzugsbehandlung	$4,6 \pm 0,5$	$13,9 \pm 2,7$
Gesunde	$4,3 \pm 0,5$	$20,4 \pm 3,9$

Klinisch euthyreote Patienten mit Lebercirrhose alkoholischer Genese ($n = 23$) weisen, so Chopra e.a. (20), durchschnittlich eine Plasma-TSH-Konzentration von nahezu den doppelten Normalwerten auf: $8,0 \mu$ U / ml versus $4,6 \mu$ U / ml.

Das Ausmaß der TSH-Antwort auf exogenes TRH entspricht in 5 von 6 Patienten dem Kontrollwert Gesunder. Aufgrund des erhöhten Ausgangsspiegels verzeichnen die Kranken jedoch einen noch geringeren prozentualen Anstieg.

War das Interesse am Verhalten der bisher besprochenen Hypophysenhormone unter Alkoholeinfluß eher gering, gemessen am Umfang der Literatur, so kann man für die Gonadotropine das Gegenteil behaupten. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben mit Hilfe von Tierversuchen und durch klinische Beobachtungen das Wissen über LH und FSH im Alkoholismus erweitert. Man muß aber darauf hinweisen, daß das Hauptaugenmerk dabei auf das männliche Geschlecht fiel.

Den zum Verständnis der hormonellen Alterationen unter Alkoholeinfluß wesentlichsten Tierversuch dokumentieren Cicero und Badger (21). Sie beschreiben einen dosisabhängigen Effekt intraperitoneal injizierten Alkohols bei 60 bis 75 d alten männlichen Ratten ($n = 48$): In niedrigen Dosen erhöht eine Äthanolgabe den LH-Plasma-Spiegel - mit einem Maximum von $0,5 \text{ g / kg KG}$ -, während eine Menge von $1,5 - 2,0 \text{ g / kg KG}$ bereits für eine 50%ige Reduktion der Hormonkonzentration genügt.

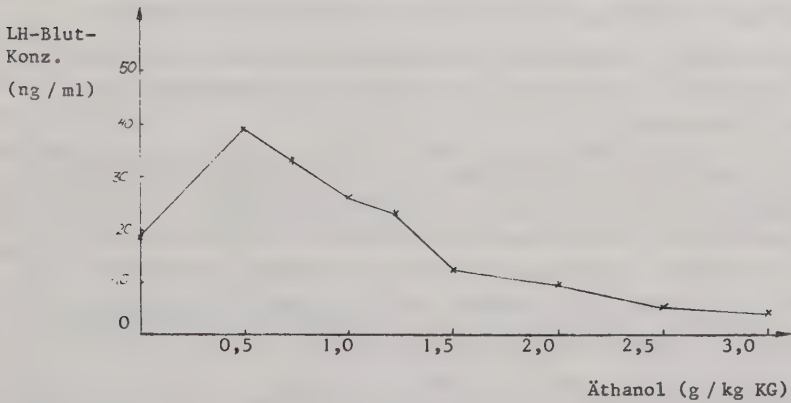


Abb. 2 : Die Wirkung verschiedener Dosen Äthanol auf den LH-Spiegel im Blut männlicher Ratten (nach 21).

Bei jugendlichen Probanden ($n = 16$) beobachteten Mendelson e.a. (89, 90) nach oraler Äthanolgabe ($2,4 \text{ ml} \hat{=} \text{ca. } 1,7 \text{ g / kg KG}$) einen LH-Anstieg im Plasma, parallel zu BAK. Ein gleichzeitiger Testosteron-Abfall veranlaßt die Autoren, den LH-Anstieg als physiologische Gegenregulation zu interpretieren. Die Daten können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tab. 7 : Plasma-Testosteron und LH-Konzentration während des Alkohol-Anstiegs und -Abfalls im Blut jugendlicher Probanden (nach 89).

BAK (mg / 100 ml)	Testosteron (ng / 100 ml)	LH (ng / 100 ml)
0 $\pm$ 0	ca. 850	ca. 48
81 $\pm$ 7,2	ca. 750	ca. 50
109 $\pm$ 4,6	ca. 690	ca. 63
59 $\pm$ 2,3	ca. 710	ca. 55

Einen sofort beginnenden LH-Abfall (von ca. 100 auf ca. 60 ng / ml) nach der gleichfalls oralen Alkoholaufnahme ($1,5 \text{ g / kg KG}$) messen Leppäluoto e.a. (67)

bei neun jugendlichen Freiwilligen. Die LH-Verminderung ist noch nach 13 h signifikant. Für FSH stellen sich keine signifikanten Änderungen ein.

Nur Schwankungen in der LH- und Testosteron-Konzentration im Blut nach oraler Verabreichung messen Ylikahri e.a. (178) im Beobachtungszeitraum von 4 h bei 12 Probanden.

Diese Befunde sind der Arbeitsgruppe selbst unverständlich, da sie bei vorangegangenen Untersuchungen mit der gleichen Alkoholmenge (1,5 g / kg KG oral) bei einer anderen Gruppe jugendlicher Probanden (n = 19) nachgewiesen hat, daß der LH-Spiegel, unabhängig vom Testosteron-Spiegel, absinkt (um etwa 12 auf ca. 7 IU / l) und sich im „Katerzustand“ ein LH-Anstieg (von ca. 8 auf ca. 13 IU / l) „als Kompensation der Testosteronreduktion“ manifestiert (176).

Eine LRF-Gabe (100 µg) 4 und 14 h nach Alkoholaufnahme (1,5 g / kg KG oral) führt zu beiden Zeitpunkten sowohl in der Kontrolle als auch unter Alkoholeinfluß zu ähnlichen LH-Konzentrations-Maxima:

4 h: ca. 70 versus ca. 80 IU / l

14 h: ca. 65 versus ca. 65 IU / l (178).

Diese Feststellung wird von Leppäluoto e.a. (64) bekräftigt, der unter gleichen Bedingungen bei 9 Probanden nach LRF (100 µg) und TRF (200 µg) bereits nach 20 min jeweils ein ähnliches LH-Maximum mißt:

Kontrolle: von 100 auf 245 ng / ml

Intox.: von 90 auf 297 ng / ml.

Gordon e.a. (45) gelingt es, die Einwirkungsdauer als wesentlich für Äthanolinduzierte Alterationen und Läsionen darzustellen.

Er applizierte 9 jungen Freiwilligen 24 d je 3 g / kg KG / d Äthanol, fraktioniert in 8 Dosen / 24 h und konnte in den ersten 5 Tagen einen LH-Anstieg von ca. 40 auf ca. 60 ng / ml messen, begleitet von einem persistierenden Testosteron-Abfall. In den restlichen 19 Tagen ging die LH-Konzentration kontinuierlich auf einen Minimalwert von 8 ng / ml zurück. Der FSH-Spiegel lag während der Versuchsdauer im nicht-pathologischen Bereich von 200 bis 230 ng / ml.

Bei weiteren Untersuchungen mit 6 gesunden jungen Freiwilligen, die 25 d je 3 g / kg KG / d Äthanol zu sich nahmen, zusammen mit einer ausgewogenen Diät, können Gordon und Mitarbeiter (45) feststellen, daß sich die durchschnittliche LH-Plasma-Konzentration von 42 ± 18 ng / ml auf 29 ± 25 ng / ml vermindert, bei breiten individuellen Schwankungen. Der FSH-Spiegel steigt im Durchschnitt von 202 ± 50 ng / ml auf 219 ± 131 ng / ml.

Eine Vielzahl von Befunden wurde auch für chronische Alkoholiker veröffentlicht.

Mowat e.a. (97) untersuchen Alkoholiker mit Fettleber ($n = 5$). Bei normaler LH-Konzentration war der Testosteronspiegel erniedrigt. Nach Stimulierung der Hypophyse mit exogenem LH/FSH-RH fanden sich in den 4 Patienten ohne Gynäkomastie eine normale LH-Antwort und eine normale FSH-Antwort. Der einzige Teilnehmer mit Gynäkomastie hingegen hatte eine erhöhte FSH- und LH-Reaktion.

Bei 13 untersuchten Alkoholikern mit „nur geringer Leberzellschädigung“ finden Wright e.a. (nach 83, 170), daß der Mittelwert des Plasma-LH signifikant erhöht ist, in 6 Personen sogar über 12 mU/ml. Diese Patienten weisen nach exogenem LH-RH auch eine exzessive LH-Antwort auf. Die 4 Personen mit normalen LH-Spiegeln zeigen ebenfalls normale FSH-Werte.

Eine überschießende LH-Antwort nach LRF auf das Vier- bis Sechsfache des Ausgangswertes wird von Van Thiel e.a. (161) für ein unselektiertes Patientengut von 22 Alkoholikern beschrieben. Ebenso nur bedingt verwertbar ist eine Veröffentlichung von 1978 von Van Thiel e.a. (160), in der erhöhte LH/FSH-Spiegel bei einer Patientengruppe nachgewiesen werden, die der Autor nur als „chronische Alkoholiker mit Leberschaden“ charakterisiert.

Klar gegliedert ist hingegen eine Publikation aus dem Jahr 1974 von Van Thiel e.a. (151), in der hormonelle Daten zur Klinik und zur Leberhistologie in Beziehung gesetzt werden. Danach steigen die LH- und FSH-Spiegel mit der Schwere der Lebererkrankung an, welche ihrerseits wieder mit der Dauer des Alkoholismus in Beziehung steht. Umgekehrt nimmt die Hodengröße mit der Dauer der Sucht ab. Nur Impotenz, Gynäkomastie und die Ausbildung einer weiblichen Schambehaarung stehen in keiner erkennbaren Relation dazu. Eine Übersicht der Befunde zeigt Tabelle 8.

LH im Blut erhöht ($24,1 \pm 4,22$ IU/l), aber FSH normal dokumentieren auch Chopra e.a. (19) bei 13 Cirrhotikern. Die FSH-Konzentration ist dabei in den Patienten mit Gynäkomastie im Mittel um die Hälfte größer ($15,7 \pm 3,2$ IU/l) als in den Kranken ohne Brustentwicklung ($10,3 \pm 3,1$ IU/l).

Tab. 8 : Hormon-Konzentration und klinische Daten bei 40 Alkoholikern nach Van Thiel e.a. (151).

Leber- histologie	Anzahl der Pat.	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testoster. (mmg / 100 ml)	Im- pot.	Gynäko- mastie	Weibl. Scham- behaar.	Hodengröße (ml)	Dauer des Akoholismus (y)
Fibrose	5	45,5 ± 37,6	36,0 ± 33,6	456 ± 240	5	1	3	19,6 ± 14,3	27 ± 8
Alkohol. Hepatitis	4	12,9 ± 5,3	11,9 ± 3,0	477 ± 205	3	0	2	17,8 ± 10,6	17 ± 15
Alkohol. Hepatitis m. Fettleber	3	28,6 ± 19,1	18,5 ± 13,3	294 ± 267	3	1	0	22,3 ± 7,5	14 ± 6
Alkohol. Hepatitis m. Fibrose	10	16,2 ± 9,9	15,1 ± 6,7	258 ± 239	7	4	2	16,8 ± 12,5	25 ± 10
Alkohol. Hepatitis m. Cirrhose	13	13,6 ± 10,8	13,8 ± 5,6	231 ± 178	13	2	9	13,8 ± 12,0	23 ± 11
Cirrhose	5	20,7 ± 11,6	19,1 ± 7,6	548 ± 431	3	0	4	9,2 ± 11,9	27 ± 6
Gesamt	40	19,8 ± 18,9	17,2 ± 13,9	313 ± 293	34	8	20	13,5 ± 11,6	24 ± 9
Gesunde	40	11,5 ± 5,7	9,8 ± 2,7	519 ± 171	-	-	-	-	-

Gordon e.a. (43) messen bei 13 Cirrhotikern normale LH-FSH-Werte. Weitere Angaben fehlen.

Unauffällige LH-, FSH- und LH/FSH-Reaktionen auf LH-RH bei erniedrigtem Testosteron-Spiegel in Cirrhotikern (n = 14) finden Distiller e.a. (28). Eine FSH-Erhöhung und eine supranormale FSH-Antwort auf LH-RH ist nur in den Patienten meßbar, die zusätzlich zur Cirrhose auch noch hypogonad sind.

Unterschiede bei Lebercirrhotikern (n = 37) mit und ohne Brustentwicklung dokumentieren Mowat und Mitarbeiter (96, 97). Alle Kranken haben bei erniedrigtem Testosteron-Spiegel und reduzierter Spermatogenese normale LH- und FSH-Konzentrationen im Blut. Im Normbereich liegt auch die LH-Antwort auf LH-RH in denjenigen ohne Brustentwicklung; eine überschießende Reaktion manifestiert sich jedoch in den 6 von 7 Patienten mit Gynäkomastie.

3. Schilddrüse und Nebenschilddrüse

Farmer und Fabre sind bisher die einzigen, welche die Funktion der Schilddrüse in der akuten Alkoholintoxikation erwähnt haben. In ihrer Publikation 1975 führen sie aus, daß es hinsichtlich T_3 und T_4 keine Veränderungen, „no abnormalities“, gibt, vermutlich aber – parallel zu Befunden bei Ratten – die Thyroxinaufnahme der Leber durch Alkohol gefördert wird. Quellenangaben werden nicht gemacht (32).

In einigen Abstracts heißt es, beim Gesunden (30) wie beim Patienten mit Medullacarcinom (25, 168) lasse sich durch i.v. oder oral Äthanol (0,3 und 0,4 ml / kg KG) die Calcitonin-Freisetzung aus den C-Zellen steigern. Der Serum-Calcium-Spiegel sinkt dabei nicht ab (168).

Mit der Nebenschilddrüse beschäftigen sich Williams e.a. (172). Bei ebenfalls unverändertem Serum-Calcium-Spiegel weisen sie einen PTH- und Calcitonin-Anstieg nach. Die Alkoholmenge hatten sie in der ersten Stunde in 4 Fraktionen à 0,2 g / kg KG in 15 min Abstand gegeben. Die hormonellen Veränderungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tab. 9: Veränderungen in der Serum-Konzentration von PTH, Calcitonin und Calcium nach Alkoholgabe (nach 172).

Zeit	PTH	Calcitonin	Calcium
0 h	100 %	100 %	100 %
1 h	ca. 113 %	ca. 112 %	ca. 100 %
2 h	ca. 139 %	ca. 121 %	ca. 100 %
3 h	ca. 129 %	ca. 138 %	ca. 100 %
4 h	ca. 116 %	ca. 128 %	ca. 100 %
4,5 h	ca. 108 %	ca. 104 %	ca. 102 %

Die Funktion der Schilddrüse ist auch bei chronischen Alkoholikern wenig untersucht.

Wright e.a. vermerken einen unauffälligen Plasma-T₄-Spiegel bei der Spitalaufnahme von 15 Kranken, die er als „chronische Alkoholiker“ beschreibt (83).

An anderer Stelle erwähnt der Autor 41 „chronische Alkoholiker“, die bei der Krankenhausaufnahme grenzwertig niedrige T₃- (unter 1,2 nmol / l) und T₄- Spiegel (unter 60 nmol / l) aufwiesen. Bei einer Wiederholung der Untersuchung nach einem einwöchigen stationären Aufenthalt liegen beide Parameter wieder im Normalbereich (174).

Bei Erhebungen an Alkoholikern und Polytoxikomanen (n = 21) ist der PBI-Durchschnittswert im Normbereich, unabhängig von pathologisch veränderten Leberwerten. Es ist aber zu beachten, daß die Einzelwerte zwischen 2,6 und 10,7 µg / 100 ml streuen (normal 4 µg / 100 ml) (59).

Detailliertere und besser verwertbare Angaben lassen sich über Patienten mit Lebercirrhose finden. Chopra e.a. (20) dokumentieren in 23 klinisch euthyreoten Alkoholikern mit der oben erwähnten Lebererkrankung einen wesentlich erhöhten Serumspiegel an freiem T₄. Gesamt-T₄ und T₃ sowie freies T₃ sind jedoch erheblich vermindert. Einzelwerte siehe folgende Aufstellung.

Tab. 10 : Schilddrüsenhormone in klinisch euthyreoten Lebercirrhotikern mit bekanntem Alkoholabusus (nach 20).

	Kontrolle	Cirrhotiker
Gesamt-T ₄ (µg / 100 ml)	8,4	7,5
Freies T ₄ (ng / 100 ml)	2,8	3,9
Gesamt-T ₃ (ng / 100 ml)	126	32
Freies T ₃ (pg / ml)	375	163

Zur Funktion der Epithelkörperchen beim Alkoholiker findet sich nur eine Veröffentlichung über 23 Patienten mit Lebercirrhose, ohne weitere Zahlenangaben:

- Nierenfunktion o.B.,
- Normocalcämie, Normophosphatämie,
- PTH-Serumspiegel im Normbereich,
- Calcitonin-Serumspiegel erhöht und
- Cholecalciferol-Spiegel erniedrigt. (48)

Zur Illustration, wie wichtig Vitamin D und die Leber für die Calcium-Homöostase sind, sei angeführt, daß es bei einer anderen Gruppe von Patienten, ebenfalls mit Lebercirrhose alkoholischer Genese und unauffälliger Nierenfunktion, notwendig ist, 25-Hydroxy-Cholecalciferol dem Körper zuzuführen, um eine Normocalcämie zu gewährleisten (160).

4. Nebenniere

(NNR / NNM)

Bei der Nebenniere soll zuerst die Zona glomerulosa besprochen werden.

Es gibt zu diesem Thema nur eine einzige Untersuchung, und zwar von Linkola e.a. (72). Er verabreicht einer Gruppe von 5 jüngeren Männern oral 1,5 bis 2,3 g Äthanol / kg KG innerhalb von 3 h und mißt dabei einen sofortigen Abfall der Plasma-Aldosteron-Konzentration im Vergleich zu den präexperimentellen Werten.

Diese Veränderung ist begleitet von einem gleichfalls signifikanten Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität. Zehn Stunden später steigt die Aldosteron-Konzentration weit über den Nüchternwert. Die Renin-Aktivität verändert sich gegenüber dem Wert in der Intoxikation nur unwesentlich nach oben.

Diese und weitere vergleichende Befunde sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tab. 11: Vergleich verschiedener Plasma- und Urin-Konzentrationen in jeweils zwei verschiedenen Stadien des Experiments (nach 72).

		Intoxikat. versus Präexperim.	Postintox. versus Intoxikat.	Postintox. versus Präexperim.
Werte im Serum	Plasma-Renin-Aktivität	+	(+)	+
	Plasma-Aldosteron	-	+	+
	Äthanol	+	-	+
	Osmolalität	+	-	+
	Na ⁺ -Konz.	+	+	+
	K ⁺ -Konz.	-	+	(+)
Werte im Urin	Na ⁺ -Konz.	-	+	-
	K ⁺ -Konz.	-	+	(+)
	Na ⁺ /K ⁺ -Konz.-Quotient	+	-	-

Na^+ steigt im Serum in der Intoxikation und danach. Auffällig ist der K^+ -Abfall in Serum und Urin im Rausch sowie der Anstieg in beiden Kompartimenten post intoxicationem ohne erneute Ionenzufuhr. Die durch den Alkoholabbau entstandene Gewebeatidose erzwingt wahrscheinlich den Austausch von Kalium gegen saure Valenzen des Intrazellulärraumes. Umgekehrt wird bei der Renormalisierung das Kalium von der Zelle wieder abgegeben.

In chronischen Alkoholikern stimulieren niedrige Serum-Äthanol-Konzentrationen (100 - 200 mg / 100 ml), so Farmer und Fabre (32, 86), die Aldosteronabgabe der Zona glomerulosa der NNR, wohingegen hohe Blutalkoholspiegel einen hemmenden Einfluß auf die Mineralocorticoidinkretion auszuüben scheinen.

In einer Studie mit drei Alkoholikern war die Aldosteronabgabe am ersten Trinktag am größten. Nach den ersten beiden Tagen war bei einem Teilnehmer mit BAK ca. 300 mg / 100 ml die Hormoninkretion vollständig gehemmt, normalisierte sich jedoch im Verlauf des Versuchs mit abnehmender Äthanolkonzentration im Plasma (32).

Allgemein ist der Plasma-Aldosteron-Anstieg nicht systematisch, während das Verhältnis von Ausscheidung und Inkretion unauffällig und konstant bleibt, so daß eine Änderung des Hormonmetabolismus nahezu auszuschließen ist (32).

Die Aktivität der Zona glomerulosa unter Alkoholeinfluß ist unabhängig von der Stimulation durch ACTH, da die Corticoidkonzentration sich innerhalb des Normbereichs bewegte; keine Korrelation zeigte sich auch zur Plasma-Renin-Aktivität (32).

Hinsichtlich der Zona reticularis schlußfolgern die letztgenannten Autoren (32), daß sich in Alkoholikern die DHA-Clearance der Niere verschlechtert, da im Urin kein DHA gefunden werden kann, obwohl im Plasma eine Vermehrung des DHA oder/und der Steroide, die mit DHA-17-oxim-Antikörpern reagieren, feststellbar ist.

Ferner mutmaßen die Verfasser, daß DHA, nach Erkenntnissen aus Tierversuchen, über eine Reaktivierung des Corpus pineale zu einer adrenalen oder/und testikulären Atrophie beitrage.

Zu Funktionsänderungen der Zona fascicularis der NNR in der akuten Alkoholintoxikation veröffentlichte F.W. Ellis (31) bereits 1966 eine richtungsweisende Untersuchung am Tier:

Bei Ratten folgte einer intraperitonealen Alkoholinjektion in Dosen von 0,5 - 2,0 g / kg KG eine Hypercorticosteroidämie, gemäß dem Anstieg des BAK. Diese korrelierende Veränderung blieb auch während der Äthanolmetabolisierung erhalten. Eine Verdoppelung der initialen Rauschmitteldosis von 2 auf 4 g / kg KG bewirkte allerdings nur noch eine geringgradige zusätzliche Corticosteroiderhöhung, was auf ein mögliches Maximum hinweist (31), sei es von seiten des Reizpotentials des Alkohols, sei es aufgrund des Antwortpotentials des Endokriniums.

Im Hinblick auf die folgenden Beobachtungen meint der Autor, die induzierte Hypercorticosteroidämie sei durch „irgendeinen (noch) unerklärbaren Mechanismus innerhalb des ZNS“ bedingt, der über das hypophysäre ACTH die NNR beeinflusst. Die ACTH-Konzentration im Blut selbst wird nicht bestimmt.

Bei hypophysectomierten Tieren unterbleibt die durch Äthanol provozierte adrenocorticale Antwort. Die Sensitivität der NNR ist jedoch erhalten, da sich durch eine exogene ACTH-Zufuhr (1 U / kg KG) die hämatogene Steroidkonzentration erhöhen läßt.

Blockiert kann die Alkoholwirkung ferner werden durch eine der Äthanolinjektion (2 g / kg KG) 20 bzw. 10 min vorangehende Dosis von Pentobarbital-Natrium (45 mg / kg KG) und Morphinsulfat (20 mg / kg KG), beides Substanzen, welche die Reaktivität des ZNS ändern.

Die Hypercorticosteroidämie als Folge einer peritonealen Irritation durch die intraperitoneale Alkoholinjektion wird durch die folgende Untersuchung ausgeschlossen: Eine Lidocain-Anästhesie des Bauchfells und der intraperitonealen Organe erzeugt keine Konzentrationsdifferenz in einer alkoholbedingten Hypercorticosteroidämie bei auf diese Weise anästhesierten Tieren und nicht-anästhesierten Tieren.

Eine stimulierende Wirkung des Alkohols auf die NNR manifestiert sich auch in der akuten Intoxikation im Menschen.

Jenkins e.a. (54) zeigten, daß akuter Alkoholismus (1 ml / kg KG, i.v.) sowohl bei den 8 weiblichen Versuchsteilnehmern als auch bei 3 von 7 männlichen Probanden nach 30 - 60 min einen Cortisolanstieg im Plasma verursacht. Allerdings seidazu ein Mindestblutalkoholspiegel von 100 mg / 100 ml notwendig, wie der Autor meint.

Die weiblichen Teilnehmer haben im Experiment BAKs zwischen 118 und 196 mg / 100 ml, wohingegen eine Hypercortisolämie nur bei den 3 Männern gemessen werden kann, deren BAK zwischen 106 und 145 mg / 100 ml liegt; die restlichen vier haben einen BAK unter 100 mg / 100 ml.

Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Bellet und Mitarbeiter (10). Bei ihnen reagierten die 9 männlichen Probanden nach oraler Äthanolaufnahme (1,5 ml pro kg KG) ebenfalls mit einem Cortisolanstieg. Diese Elevation ist dabei von einer Mindestblutalkoholkonzentration von 100 mg / 100 ml unabhängig, wie es bei den Probanden 4 (78 mg / 100 ml), 6 (62 mg / 100 ml) und 7 (46 mg pro 100 ml) 30 min nach Versuchsbeginn zu beobachten ist. Ferner stimuliert Alkohol die NNR auch bei erhöhtem Ausgangswert (Proband 9). Die Einzeldaten können Tabelle 12 entnommen werden.

Tab. 12: Plasma-Cortisol-Spiegel (μg / 100 ml) nach Alkohol- (1,5 ml / kg KG) oder Wasseraufnahme (nach 9).

Proband	Alkohol Wasser	0 min	30 min	60 min	80 min	120 min	180 min
1	A	12,8	10,1	8,8	20,3	22,3	20,3
	W	16,7	11,1	11,1	9,0	9,7	9,0
2	A	12,3	15,1	15,1	28,1	30,1	30,1
	W	13,7	13,6	10,3	9,6	8,2	8,9
3	A	15,5	19,0	22,5	20,0	13,5	16,2
	W	12,3	12,6	12,0	10,5	8,4	12,6
4	A	17,1	24,3	21,8	16,4	15,7	11,4
	W	21,0	19,6	16,6	18,9	17,6	13,5
5	A	14,3	19,6	16,4	10,4	10,0	8,6
	W	14,8	14,1	9,9	9,2	9,2	12,7
6	A	14,4	18,0	17,3	37,7	24,3	18,0
	W	14,0	12,7	12,4	11,0	9,5	8,1
7	A	14,2	16,6	11,7	13,1	21,1	44,2
	W	21,1	18,9	18,2	15,6	14,7	11,9
8	A	15,3	15,8	13,6	13,3	10,8	13,3
	W	14,3	11,4	11,8	8,6	7,1	14,3
9	A	34,0	36,9	40,0	51,3	14,1	32,7
	W	27,4	21,2	21,5	19,4	22,6	18,4

Einzig Krusius e.a. (nach 87) finden den Cortisolanstieg im Serum nicht bestätigt; Krusius geht aber erst 2-4 h nach der Alkoholaufnahme daran, die Glukocorticoidspiegel im Blut zu messen.

Ansonsten werden die Resultate in der Literatur allgemein akzeptiert (43, 83, 93, 138), wobei einige Autoren besonders auf eine Parallelität zwischen der Blutalkoholkonzentration und dem Hormonanstieg hinweisen (31, 59).

Abschließend, wenngleich nicht als unwesentliche Einzelheit, sei noch bemerkt, daß der Glukocorticoidgehalt des Blutes im akuten Alkoholismus unverändert bleibt, wenn bei den Patienten ein Schaden der Adenohypophyse diagnostiziert ist (54), selbst wenn die NNR auf exogenes ACTH erwartungsgemäß reagiert.

Chronischer Alkoholabusus führt zu deutlichen Veränderungen der Aktivität der Zona fascicularis der NNR.

Stokes (138) beschreibt bei Alkoholikern (n = 18, 12 m, 6 w) ohne signifikante klinische Manifestationen weiterer Schädigungen - in leicht alkoholisiertem Zustand zur Beseitigung von Entzugserscheinungen - einen konstant erhöhten 17-OH-Corticosteroidspiegel (jeweils um 9.00, 16.00 und 23.00 Uhr mit angedeuteter Tagesrhythmik) im Vergleich mit Normwerten und Werten nach dem Entzug. Bei gesteigertem Alkoholkonsum, also in akut intoxikiertem Zustand, übersteigt nur noch der 9.00-Uhr-Wert der 17-OH-CS die Vergleichswerte nach der Entzugsbehandlung.

Ebenfalls erhöhte Glukocorticoidpegel bei chronischen Alkoholikern (n = 20, keine weiteren Angaben, s. Tabelle 13) dokumentieren Margraf und Mitarbeiter (82).

Zugleich ist die urinäre Exkretion sowohl der 17-OH-Corticosteroide als auch der 17-Keto-Steroide über 24 h bei den Kranken (n = 50) signifikant vermindert (82).

Tab. 13 : Aktivität der Zona fascicularis: Vergleich der Bluthormonkonzentration und -inkretion zwischen Nichtalkoholikern und Alkoholikern (nach 82).

	Nichtalkoholiker		Alkoholiker	
	Mittel	Spanne	Mittel	Spanne
Cortisol-Inkretions-Rate (mg / 24 h)	ca. 13,9	10,5 - 17,5	ca. 17,9	11,5 - 21,5
Plasma-Cortisol-Wert (µg / 100 ml)	ca. 12,9	6,0 - 19,0	ca. 21,8	16,0 - 29,0
Plasma-Corticosteron (µg / 100 ml)	ca. 3,1	2,1 - 4,2	ca. 6,5	4,9 - 8,3

Tab. 14 : Konzentration von 17-OH-CS und 17-Keto-CS im 24-h-Urin von Alkoholikern und gesunden Vergleichspersonen (nach 82).

	Kontrolle	Alkoholiker
17-OH-CS (mg / 24 h)	9,5 ± 0,68	4,4 ± 0,67
17-Keto-CS (mg / 24 h)	ca. 18	ca. 12

Eine Hypercorticosteroidämie wird auch von Marks e.a. (83) erwähnt.

Die NNR-Antwort auf einen operativen Eingriff (Laparotomie) ist in Suchtkranken im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen gedämpft (82). (Maximum ca. 60 µg / 100 ml versus ca. 16 µg / 100 ml Plasma-17-OH-CS.)

Während einer erneuten Intoxikation fällt der Plasma-Hormon-Spiegel bei den Alkoholikern (18) im Vergleich zu den Präintoxikationswerten (138). Eine Verminderung der Plasma-Cortisol-Konzentration (n = 30, keine weiteren Angaben) in der Intoxikation (284 ml Whisky am Morgen) im Vergleich zu den Präintoxikationswerten bestätigen auch Merry und Marks (92, 93).

Tab. 15 : Spannweiten der Plasma-Corticosteroid-Konzentration
in Gesunden und Alkoholikern nach 284 ml Whisky am Morgen
gegenüber dem Ausgangswert (nach 93).

Zeit	Nichtalkoholiker	Alkoholiker
30 min	+ 2 bis + 15	- 3 bis - 22
60 min	+ 9 bis + 20	- 5 bis - 23
90 min	+ 12 bis + 23	- 8 bis - 29
120 min	+ 15 bis + 25	- 9 bis - 28
150 min	+ 11 bis + 29	- 10 bis - 30

Alle Mengenangaben in mg / 100 ml. - Rückgang, + Zunahme

Wird ein Serum-Glukocorticoid-Anstieg mit Trinkbeginn beschrieben, so klagten die Versuchsteilnehmer meist zugleich über gastrointestinale Beschwerden (86, 87, 91).

Der von Mendelson e.a. (87, 91) dokumentierte Cortisolanstieg bei intoxikierten Alkoholikern ist, abgesehen von der geringen Anzahl der Teilnehmer (n = 1), auch deshalb nicht repräsentativ, da die Probanden seit 2 Monaten „trocken“ sind. Gleichzeitig entwickeln die Patienten gastrointestinale Symptome.

An weiteren Befunden wird noch ausgeführt, daß die NNR-Antwort auf einen hypoglykämischen Reiz sehr vermindert ist, wenn sie nicht ganz ausbleibt (18, 41, 83, 93). Nach Heilung des Kranken stellt sich allerdings wieder ein normaler Reaktionsablauf ein (93). Ferner wird über eine verminderte Antwortbereitschaft (n = 12) der NNR gegenüber exogenem ACTH (24 U ACTH-gel i.m.) berichtet, die allerdings durch mehrmalige Reizung überwunden werden kann (25 mg / d für 3 d; n = 1) (82).

Während früher nur die erhöhte Plasma-Glukocorticoid-Konzentration bei Alkoholikern auffiel, häufen sich in letzter Zeit Kasuistiken, die ein reversibles Cushing-ähnliches Syndrom bei Alkoholikern dokumentieren. Eine Übersicht über die wesentlichen Befunde gibt Tabelle 16.

Verfasser	Alter und Geschlecht d. Patienten	Cortisol-Morgenwert + = erhöht	Ver-Änd. d. Tagesrhythim.	Dexamethason-Hemmtest ø = keine Hemmung	CBC-Bindungs-Kapazit.	Ver-änderung der Leber-funktion	Rückbildung des Syndroms und der Veränderung d. Leberfunktion
Allolio e.a. (1)	48 y m	9.00	+	3-8 mg ø	-	+	+
							(30 d)
Frajria e.a. (34)	52 y m	8.00	+	1 mg ø	vermind.	+	+
	33 y m	8.00 norm.	keine	1 mg o.B.	vermind.	+	-
Smals e.a. (134, 135, 136)	39 y w	8.00	+	2 mg ø	-	+	+
	54 y m	8.00	+	2 mg ø	-	+	+
	30 y m	8.00	+	2 mg ø	-	+	+
	39 y m	8.00	+	2 mg o.B.	-	+	+
	59 y m	8.00	+	2 mg o.B.	-	+	+
	36 y w	8.00	+	2 mg o.B.	-	+	+
Rees e.a. (117)	30 y m	9.00	+	2 mg o.B.	-	o.B.	+
	52 y w	Einz.wt. +	-	-	-	-	+
	38 y m	9.00	+	2mg / 2 d ø	-	+	+
	56 y w	9.00	+	-	-	+	+
Lamberts e.a. (56)	35 y m	8.00	+	1 mg ø	-	+	+
	49 y w	8.00	+	1 mg ø	-	+	+
							(4 mon)
							Syndrom + (112 d), Leberf. + (14 d)
Paton (104)	ø y 5 m	-	-	-	-	++	-
	3 w	-	-	-	-	++	-

Fast allen Patienten ist eine Corticosteroidhyperinkretion, eine aufgehobene Tagesrhythmik und eine erhöhte Ausscheidung gemeinsam, wobei die Leber, meist dargestellt am Serum-GOT-Spiegel, oft nur geringfügige Schädigungen aufweist. Vereinzelt liegen die Werte deutlich über denen von Alkoholikern mit Hypercorticosteroidämie ohne Cushing-Symptome. Diese Cushingoid-Kranken aber zeigen deutlich die klinischen Symptome des M. Cushing wie Stammfettsucht, Mondgesicht, Plethora, Hypertonie, Muskelschwund und abdominale Striae.

Ein verschiedentlich gemessener morgendlicher ACTH-Wert liegt im oberen Normbereich, sagt aber nichts über den weiteren Tagesverlauf aus. Allerdings ist ein Fall dokumentiert (1), bei dem während einer Hydrocortison-Infusion ACTH im Blut nach 30 min für die Dauer einer halben Stunde ansteigt, anstatt abzufallen - Tagesschwankungen oder Fehler im Feedback, wie die Autoren offenlassen; zwei Synacthen^(R)-Belastungen (0,25 mg i.v.) verlaufen jedoch regelrecht (1, 34).

Ein Teil des Patientengutes (n = 5) reagiert nicht pathologisch auf den Dexamethasonsuppressionstest. Verschiedentlich wird eine Verringerung des CBG bei sehr niedrigen Corticoidspiegeln gemessen sowie eine verschlechterte Hypoglykämieantwort. Auch ist in der Mehrzahl der Fälle die Glukosetoleranz vermindert.

Das einzige meßbare Kriterium zur DD gegenüber dem Cushingsyndrom fanden Lambertse.a. (65). In ihren beiden Patienten erfolgte eine manifeste Antwort auf eine Insulinhypoglykämie (0,15 U/kg KG) (Tabelle 17).

Bereits während des Alkoholentzugs im Spital vermindern sich bei allen Betroffenen die klinischen und biochemischen Symptome. Die Veränderung ist damit voll reversibel und fußt nicht, wie das eigentliche Cushing-Syndrom (58), in einer darstellbaren pathologisch-anatomischen Veränderung der Hypophyse oder/und der NNR. Einzig Paton (104) belegt eine Teilreversibilität bei manifestem Leberschaden. Bei allen anderen Kranken bildet sich auch die meist geringere Leberfunktionsminderung mit dem Cusingoid-Syndrom zurück.

Tab. 17: Insulinhypoglykämie-Antwort in zwei chronischen Alkoholikern mit Cushingsyndrom (nach 68).

	Patient 1	Patient 2
Blut-Glukose-Konzentration	von 101 auf 47 mg / dl	von 77 auf 25 mg / dl
Cortisol-Anstieg	um 7,2 µg / dl	um 35,3 µg / dl
HCH-Anstieg	um 15,2 ng / ml	um 19,7 ng / ml
ACTH-Anstieg	von 58 auf 128 pg / ml	um 52 pg / ml

Wie das Cushing-ähnliche Syndrom wird auch die Hyperglukocorticoidämie der Alkoholiker als voll reversible beschrieben.

Für die Geschwindigkeit der Remission ist jedoch der Grad der Gewöhnung und somit die Dauer der Krankheit wesentlich. γ -Alkoholiker erreichen den Normalwert in kürzerer Zeit als δ -Alkoholiker (59). Ebenso stellt sich nach sechs Monaten Entzug die Hypoglykämieantwort wieder ein (93).

Dabei sollte nicht übersehen werden, daß in diesen Fällen im akuten Entzug eine enorme Hypercortisolämie auffällt (93).

So weit die Befunde zur NNR. Zum NNM liegt keine solche Fülle von Veröffentlichungen vor.

Als einer der ersten beschäftigte sich Perman (106, 107, 108) mit den Funktionsänderungen der Adrenal-Medulla. Der Autor spricht von einer erhöhten Inkretion der Adrenal-Medulla nach einer akuten Alkoholintoxikation, da er bei Versuchen mit jugendlichen Probanden ($n = 43$) während 4 h nach einer Äthanolapplikation ($0,27 - 0,54$ g / kg KG, oral) eine erhöhte urinaire Adrenalin-Ausscheidung mißt ($8,0 \pm 1,58$ versus $5,2 \pm 0,51$ $\mu\text{g} / \text{min}$). Die Noradrenalin-Inkretion differiert dabei nicht mit den Kontrollwerten ($17,0 \pm 0,82$ versus $16,0 \pm 1,76$ $\mu\text{g} / \text{min}$).

Eine Bestätigung dieser Ergebnisse findet sich bei Ogata e.a. (100).

Leppäluoto e.a. (67) kann diese Beobachtung nicht nachvollziehen, als er 15 h nach Alkoholgabe (1,5 g / kg KG, oral) bei seinen ebenfalls jugendlichen Probanden (n = 9) die CAM-Ausscheidung im Urin mißt; sie unterscheidet sich nicht von den Kontrollwerten.

Unbeeinflusst vom Alkohol erscheint die hypoglykämische Reaktion des NNM bei 7 gesunden Versuchspersonen. Nach 36 h Fasten induzierte eine Äthanolinfusion (4 h, 500 ml 15% Alkohol), so Turner e.al. (149), eine sofortige Hypoglykämie. Der Plasma-Adrenalin-Spiegel klettert daraufhin von ca. 0,05 auf ca. 0,3 µg / l (Maximum nach ca. 3 h). Die Noradrenalin-Konzentration schwankt nur zwischen 0,5 und 0,67 µg / l. Dabei ist schwer zu differenzieren, ob der Adrenalinanstieg durch den Alkohol per se oder durch den hypoglykämischen Zustand bedingt wird. Fest steht somit nur, daß Äthanol nicht die Reaktion des NNM auf eine Hypoglykämie blockiert.

Die auffällige Äthanolinduzierte Hyperadrenalinämie manifestiert sich auch bei chronischen Alkoholikern (n = 6, vor Gallen- oder Pankreas-OP, nicht näher beschrieben). Der CAM-Gehalt des Plasmas ist insgesamt nahezu unverändert; jedoch hat sich gegenüber den nichtalkoholischen Kontrollwerten der Adrenalinpegel verdoppelt, wohingegen der Noradrenalinlevel um nahezu 30 % gesunken ist (140).

Mendelson e.a. (86) erwähnen ähnliche Beobachtungen bei chronisch Alkoholkranken.

Tab. 18 : Plasma-Katecholamine in chronischen Alkoholikern und gesunden Vergleichspersonen (nach 140).

	Plasma-Katecholamine (µg/l)		
	NA + A	NA	A
Alkoholiker	0,61 ± 0,07	0,35 ± 0,04	0,26 ± 0,04
Kontrolle	0,59 ± 0,11	0,46 ± 0,13	0,12 ± 0,05

Die urinäre Ausscheidung der Katecholamine kann, wie im akuten Alkoholverbrauch, ebenfalls erhöht sein (100).

Vier chronische Alkoholiker ohne weiteren manifesten Schaden bekamen eine Woche keinen Alkohol. Danach erhielten sie am 1. Tag 0,5 ml 43%igen Alkohol / kg KG, eine Dosis, die in 0,5-ml-Schritten bis auf 2,0 ml am vierten Tag gesteigert und vom 28. Tag an in 0,5-ml-Schritten wieder auf 0,5 ml pro kg KG am 31. Tag gesenkt wurde (BAK $86,43 \pm 34$ mg / 100 ml). In dieser Zeit kam es zu einem nicht-signifikanten Anstieg der Epinephrin- und Metanephrin-Ausscheidung im Urin. Danach folgte eine Alkoholabstinenz der Versuchspersonen von 10 d Dauer mit einer Normalisierung der Ausscheidungswerte, worauf ihnen für 20 d freier Zugang zu Alkoholika gewährt wurde (BAK 191 ± 29 mg / 100 ml). Der Anstieg der Epinephrin-Exkretion war signifikant, der Metanephrin-Anstieg hoch, aber nicht signifikant. Die fehlende Signifikanz des Metanephrin führen die Autoren auf die hohe Variabilität der Exkretion dieses Metaboliten zurück. Die höchsten Epinephrin-Konzentrationen im Urin wurden in der letzten Abstinenzperiode erreicht, wegen der breiten Streuung der Einzelwerte insgesamt nicht signifikant. Norepinephrin und Normetanephrin stiegen während beider Alkoholphasen an, Normetanephrin signifikant in der 2. Phase. Auch im Entzug blieb Norepinephrin erhöht, jedoch ebenfalls wegen des breiten Streubereichs nicht signifikant.

In allen Fällen kann die Steigerung der Exkretionsraten mit einer Äthanol-induzierten Diurese nicht hinreichend begründet werden, da eine persistierende Diurese in keinem Fall beobachtet wurde.

Koch e.a. (60) sowie Pohorecky e.a. (111) erwähnen den obigen Sachverhalt bestätigend, Mendelson e.a. (86) besonders den weiteren Adrenalinanstieg im Entzug.

Takki e.a. (114) untersuchte die Reaktion des NNM bei einem operativen Eingriff (Abdomen-OP) in chronischen Alkoholikern ($n = 4$). Die maximale Änderung der Plasma-CAM-Konzentration ist um ein Drittel größer als im Kontrollwert, was insbesondere der Noradrenalinanstieg bedingt.

Tab. 19 : Maximaler Anstieg der CAM-Plasma-Konzentration während einer Abdomen-OP (nach 114).

	NA + A ($\mu\text{g/l}$)	NA ($\mu\text{g/l}$)	A ($\mu\text{g/l}$)
Alkoholiker	$+ 0,45 \pm 0,11$	$+ 0,36 \pm 0,12$	$+ 0,09 \pm 0,04$
Kontrolle	$+ 0,32 \pm 0,19$	$+ 0,25 \pm 0,16$	$+ 0,07 \pm 0,07$

Vor dem Hautschnitt manifestiert sich bereits ein Anstieg in der Noradrenalin-Konzentration neben einem Adrenalin-Abfall, verbunden mit erhöhtem Blutdruck und gesteigerter Herzfrequenz. Bei den Kontrollpersonen vermindert sich der NA-Gehalt.

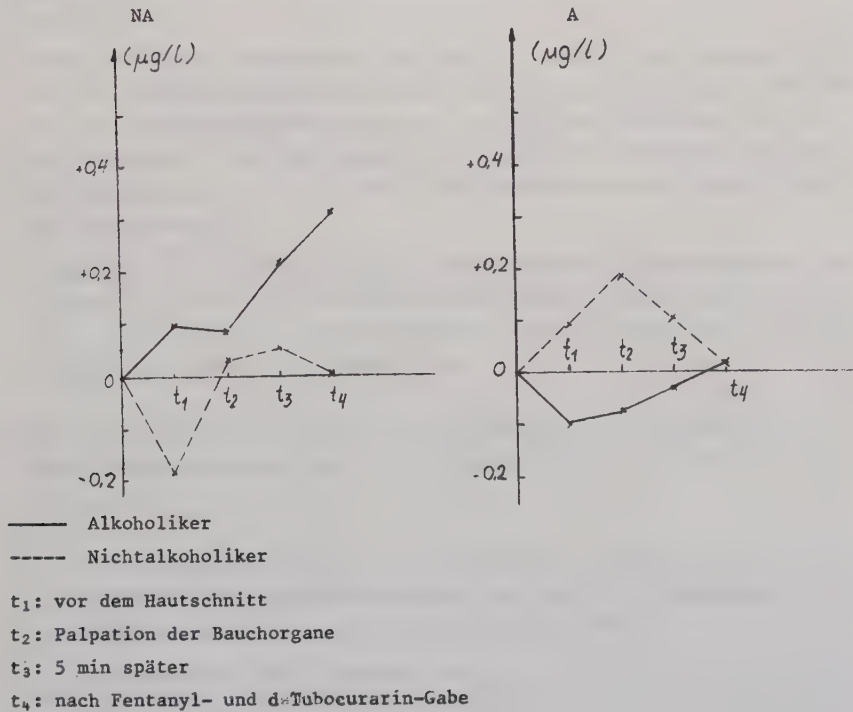


Abb. 3 : Änderung im Plasma-NA und -Adrenalin.

Eine gegensätzliche Reaktion kann auch nach intraoperativer Gabe von Fentanyl (0,1 - 0,4 mg) und d-Tubocurarin (5 mg) beobachtet werden: In den Alkoholikern steigt der Plasma-CAM-Gehalt weiter an, begleitet von einer geringen Anästhesietiefe; bei den nicht-alkoholischen Personen fällt er erwartungsgemäß ab.

So weit zu den vielfältigen Einflüssen des Alkohols auf die Nebenniere.

5. Endokrines Pankreas (α -Zellen / β -Zellen)

Eine Fülle von Literatur gibt es über das endokrine Pankreas. Allerdings wendet sich das Interesse hauptsächlich den β -Zellen zu. Über die α -Zellen gibt es nur einige Untersuchungen zur akuten Intoxikation, zum chronischen Alkoholismus läßt sich keine Veröffentlichung finden.

Palmer e.a. (103) beobachten bei 6 normalgewichtigen Studenten, nach nächtlicher Nahrungskarenz, während einer Alkoholinfusion (4 h, 18,7 g/h) keine Änderung in den Glukagon- und Glukosewerten des Blutes sowie im Insulinspiegel.

Einen eindeutigen Glukagonanstieg auf über das Doppelte des Ausgangswertes bewirkt eine Alkoholinfusion (18,7 g/h, 4 h) nach 36 h Fasten, so Andreani e.a. (3) in einem Abstract, ebenso wie nach 56 h Nahrungsentzug (von 101 auf 247 pg/ml) (103). Im letzteren Fall vermindert sich die Blutglukosekonzentration auf etwa 2/3 und die Insulinkonzentration auf etwa 1/3 des Präinfusionswertes.

Die Autoren (103) berichten ferner, daß die endogene Hyperglukagonämie die Blockade der hepatischen Glukoneogenese im Beobachtungszeitraum von 4 h nicht beendet, ebenso wie exogenes Glukagon auf die Äthanolpotenzierte Hypoglykämie ohne erkennbaren Einfluß bleibt.

Arky e.a. (nach 103) erhält ähnliche Ergebnisse bei Übergewichtigen Personen, jedoch modifiziert durch eine relative Resistenz gegenüber der hypoglykämischen Alkoholwirkung.

Die Einflußlosigkeit einer oralen Äthanolaufnahme (BAK 29 ± 4 mg / 100 ml) auf den Glukagonspiegel können McMonagle e.a. (85) bei 7 untersuchten Normalgewichtigen bestätigen, die vorher nicht gefastet haben.

Nach Applikation von 100 g Dextrose oral fällt der Glukagonspiegel innerhalb von 30 min um 25 - 40 % sowohl bei den Probanden als auch in einer Kontrolluntersuchung ($57,3 \pm 7,7$ pg/ml in der Kontrolle und $64,3 \pm 10,0$ pg/ml im Versuch). Die Blutglukosekonzentration steigt dabei signifikant. Der Insulinspiegel überkreuzt die Vergleichskurve von einem Wert signifikant darüber zu einem Wert signifikant darunter.

So weit zum Glukagon und seinen Veränderungen im akuten Alkoholrausch. Zum chronischen Alkoholismus liegen, wie erwähnt, keine Angaben vor.

Dagegen wird den β -Zellen und ihren Modifikationen durch Äthanol größte Aufmerksamkeit entgegengebracht, besonders den Veränderungen in der akuten Intoxikation.

Sowohl bei oraler als auch bei i.v. Applikation von Alkohol, meist nach einer nächtlichen Nahrungskarenz, wird für eine Zeitspanne bis zu 4 h bei normalen, adipösen und diabetischen Versuchsteilnehmern Übereinstimmend keine wesentliche Änderung im Blutinsulin- und -glukosespiegel beschrieben (62, 85, 88, 103). Der erreichte Alkoholspiegel liegt dabei zwischen 29 und 128 mg / 100 ml.

Bei einer Infusion von 960 ml 12%igem Alkohol in physiologischer Kochsalzlösung von 20.00 bis 6.00 Uhr (BAK $16,2 \pm 2$ mg / 100 ml) zeigt sich am nächsten Morgen ebenfalls keine Änderung des Plasma-Insulin- und -Glukose-Spiegels ($n = 8$). Als gleichfalls unverändert wird der FFA-Spiegel angegeben (94).

Eine orale Alkoholapplikation vor einem oralen β -Zell-Stimulus fördert die frühe Insulinantwort und senkt die Blutzuckerwerte bei Gesunden ($n = 7$, BAK 29 ± 4 mg / 100 ml) und bei Patienten mit leichtem Diabetes ($n = 5$, BAK 35 ± 7 mg / 100 ml) (85).

In den Versuchen von McMonagle und Felig (85) erhält jeder Teilnehmer 100 g Dextrose 1 h nach Alkoholaufnahme. 30-90 min danach liegen die Blutzuckerwerte in den Äthanolgruppen signifikant unter den Kontrollwerten; der Insulinspiegel übersteigt nach 45 min signifikant die Vergleichswerte, nach 75 min und später unterschreitet er sie signifikant.

Der insulinogene Index, i.e. das Verhältnis von Insulinzuwachs und Glukosezuwachs, ist während der ersten 60 min unter Alkoholeinfluß ebenfalls höher als in der Normalstudie.

Bei den Diabetikern unterschreitet die Glukosekurve nach Äthanol ebenfalls die Kontrollwerte, 105 min nach dem Stimulus, signifikant; die Plasma-Insulin-Spiegel sind innerhalb der ersten 120 min über dem Vergleichswert, signifikant nach 15 und 30 min.

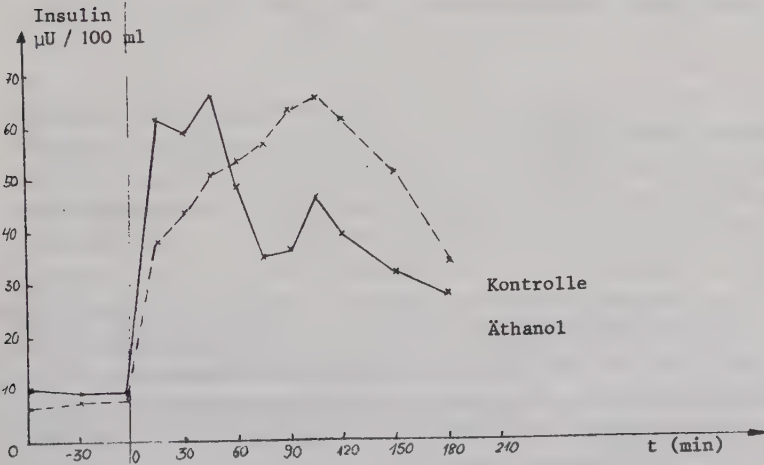
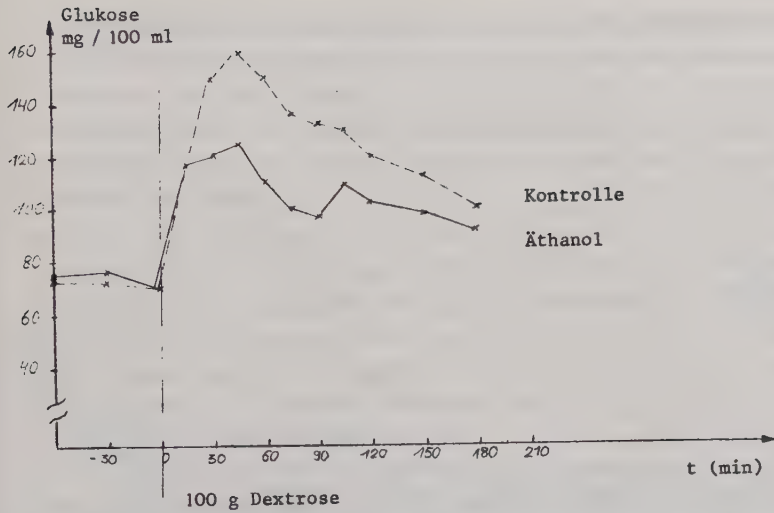


Abb. 4 : Verhalten von Glukose und Insulin in gesunden Versuchsteilnehmern nach Applikation von 100 g Dextrose mit oder ohne Alkoholapplikation (nach 85).

Einen fördernden Effekt des Akohols auf den Kohlenhydratstoffwechsel be-
stätigen auch Metz und Mitarbeiter (94) bei 9 Probanden.

Tab. 20: Plasma-Glukose- und -Insulin-Antworten nach i.v. Glukose
in äthanolvorbehandelten Probanden (nach 94).

Parameter	Kontrolle	oral Äthanol	i.v. Äthanol
K-Wert	1,80 ± 0,17	2,61 ± 0,29	2,72 ± 0,12
Insulin-Anstieg (Summe) µU/ml	416 - 87	656 - 85	602 - 95
ΔJ/ΔG · 100	524	761	761

Sowohl nach i.v. Applikation (BAK $16,2 \pm 2 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) als auch nach oraler Gabe (BAK $26,8 \pm 6,1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$), jeweils über die Zeitspanne von 12 h, erhöhen sich bei einer Glukoseinjektion (70 ml 50 % Dextrose in 2,5 min) deren Verwertungsrate und die Plasma-Insulin-Konzentration im Vergleich zu den Kontrollwerten. Die Hormonmenge ist dabei dem glykämischen Stimulus nicht proportional, da ein identischer Glukosestimulus unter Äthanoleinfluß mit einem wesentlich größeren Insulinanstieg beantwortet wird (94).

Eine Erschöpfung der pankreatischen Insulinabgabe bei 12 Gesunden nach mehrmaligem Reiz belegt Friedenborg e.a. (36). Nach 10 h oraler Alkoholverbehandlung (alle 2 h 160 ml 12,5%iger Alkohol) übersteigt nach der dritten i.v. Glukosegabe (60 ml 50 % Dextran in 1 h Abstand) das darauffolgende Insulinmaximum nicht mehr signifikant den Kontrollwert. Eine 30 min später daran anschließende Glukagoninjektion (0,25 mg) verursacht in der Testreihe mit Alkohol nur etwa die Hälfte des Insulinanstiegs des nichtalkoholischen Vergleichs.

Tab. 21: Insulinmaxima nach wiederholtem β-Zell-Stimulus in gesunden Probanden
in akuter Intoxikation und in der alkoholfreien Kontrolle (nach 36).

Zeitpunkt der Messung	Insulinmaxima (µU / ml)	
	unter Alkohol	in der Kontrolle
Nach der 1. Glukosegabe	160	87
Nach der 2. Glukosegabe	153	74
Nach der 3. Glukosegabe	105	86
Nach Glukagon	161	311

Bei 6 diabetischen Probanden liegen sowohl in der alkoholischen als auch in der nicht-alkoholischen Versuchsreihe die Plasma-Insulin-Werte nach dem Glukosereiz weit unter den Werten der Gesunden, lassen sich aber durch die mehrmaligen Dextrosexprovakationen in den nicht alkoholbehandelten Teilnehmern steigern, ohne daß die Differenz untereinander signifikant würde. Gleichfalls gemindert durch Alkohol ist der Insulinanstieg nach Glukagoninjektion (36).

Wird nach der Alkoholprämedikation dreimal Glukagon ($0,25$ i.v. alle 30 min) gegeben, so ist bei den 5 gesunden Probanden bereits mit dem zweiten Reiz ein signifikanter Unterschied zwischen den alkoholisierten und den nicht-alkoholisierten Teilnehmern meßbar. Die letzteren zeigen eine 2 - bis 3 fach höhere Plasma-Insulin-Konzentration, verglichen mit den Werten unter Äthanol-einfluß. Eine darauffolgende Glukosegabe provoziert ebenfalls eine signifikant höhere Plasmainsulinantwort (36).

Wird der Blutalkoholspiegel in non-obesen, non-diabetischen Probanden ($n=20$, 2 Versuche) nach 12 h Nahrungskarenz konstant gehalten (BAK $0,68 \pm 1,28$ mg pro 100 ml, Bereich des individuellen Durchschnittswerts), so ist die Rate der Glukoseutilisation erhöht, da die Glukosemenge ($24,0 \pm 0,6$ g/h und $46,7 \pm 1,8$ g pro h) zur Aufrechterhaltung einer konstanten Blutzuckerkonzentration größer ist als im Vergleichsexperiment mit physiologischer Kochsalzlösung ($21,3 \pm 0,8$ g pro h und $37,7 \pm 1,6$ g/h) (98). Ebenso ist unter Alkoholeinfluß sowohl die frühe Insulinantwort auf einen Glukosereiz (ca. 30 gegenüber ca. $15 \mu U/ml$ und ca. 45 gegenüber ca. $20 \mu U/ml$) als auch die späte Antwort auf einen hyperglykämischen Stimulus (ca. 15 gegenüber ca. $10 \mu U/ml$ und ca. 40 gegenüber ca. $20 \mu U/ml$) gesteigert.

In 6 Übergewichtigen, unter den gleichen Bedingungen wie oben, erhöht sich nur die Glukoseutilisation sowie die späte Insulinantwort gegenüber den nicht-alkoholischen Vergleichswerten (ca. 40 und ca. 70 gegenüber ca. 30 und ca. $50 \mu U$ pro ml). Die Größe der frühen Antwort wird nicht beeinflusst.

In 5 obesen Diabetikern sind, im Vergleich zu Nichtdiabetikern, geringere Mengen Glukose zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckers notwendig.

Dieses Verhältnis läßt sich auch mit Alkoholgaben nicht verändern. Die periphere Glukoseutilisation bleibt konstant. Eine frühe Hormonantwort fehlt unter Alkohol und im Kontrollversuch.

Drei nicht-obese Diabetiker zeigen keinerlei Änderung der Glukoseutilisation. Der Plasma-Insulin-Spiegel verändert sich nicht, so daß die Autoren schlußfolgern, daß die Hormondefizienz keiner Stimulierung zugänglich sei.

Nach Beendigung der Alkohol-Glukose-Infusion nimmt der Blutzucker in allen gesunden Versuchsteilnehmern während der ersten Stunde in exponentieller Rate ab. Auch ist der Blutzuckerspiegel am Ende in allen Probanden niedriger als im Kontrollversuch ($40 \pm 5,6$ mg / 100 ml versus $52 \pm 3,6$ mg / 100 ml). Kein verstärkter Abbau mit nachfolgender Hypoglykämie ist bei Diabetikern und Adipösen festzustellen.

Eine gewisse Modifikation der Äthanolwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel kann durch die Dauer der Alkoholpräinfusion erreicht werden.

Kuhl e.a. (62) beobachten, daß bei Glukose-Toleranz-Tests ($n = 5$) eine vierstündige Vorbehandlung (BAK 66 mg / 100 ml) eine Erhöhung des provozierten Insulinmaximums zur Folge hat, im Vergleich zu ein- und zweistündiger Präinfusion (ca. 60 μ U / ml versus 35 μ U / ml). Ebenso verhält es sich bei Tolbutamid als Inkretionsreiz ($n = 1$).

Taskinen e.a. (142) ($n = 5$) und Nikkilä e.a. (98) ($n = 24$) beobachten die nächtliche Wirkung des Alkohols (oral, 1,5 g / kg KG in 3 Dosen um 17.00, 19.00 und 21.00 Uhr) nach einem ausgewogenen Nachtmahl (ca. 1000 Cal). Beide messen übereinstimmend eine nocturne Hyperinsulinämie in Verbindung mit einer milden Hypoglykämie (98) und einer Hypertriglyceridämie (142). Die hypertriglyceridämische Wirkung findet sich auch in den 10 Patienten mit primärer endogener Hypertriglyceridämie (Kontrolle 10 und 6 mmol / l, Alkohol 60 und 25 mmol / l) (149).

Am darauffolgenden Morgen zeigt sich die Glukosetoleranz nach oraler Glukose unverändert gegenüber den Kontrollwerten; nach i.v. Glukose ist der K-Wert signifikant erhöht; die frühe Insulinantwort zeigt jedoch keine einheitliche Veränderung.

Schließlich sei noch aufgeführt, daß Shanley e.a. (131) eine Indifferenz seiner 5 Probanden hinsichtlich der Glukosetoleranz nach Alkoholgabe (0,5 g pro kg KG) beschreibt. Die verwendete Alkoholdosis ist jedoch so gering, daß, wie die Autoren selbst zugestehen, ihre Wirkungslosigkeit nicht verwundert. Zusätzlich verstreichen zwischen Alkoholaufnahme und dem Toleranztest 30 min, in denen der Organismus das Narkotikum metabolisieren kann.

Nach 36 h Nahrungskarenz verursacht eine 4-h-Äthanolinfusion (500 ml 15 % Äthanol) sowohl bei 9 Normalgewichtigen als auch bei 12 Übergewichtigen und 5 Diabetikern einen Abfall des Glukosespiegels (um 23 mg / 100 ml im Mittel) zusammen mit einer Verminderung des Insulinspiegels (von 2,8 auf 0,6 μ U / ml) im Plasma. Die Autoren (149) berechnen, daß der Rückgang der Insulinkonzentration eine mathematische Funktion der entstandenen Hypoglykämie sei.

Ähnliche Ergebnisse wie oben erhalten Searle e.a. (129), Bagdade e.a. (8) und Røjdmark (118) bei Teilnehmern, die bis zu 72 h gefastet haben. Hypoglykämie, Hypoinsulinämie und Hyperlipidämie folgen der Äthanolinfusion. Searle e.a. (129) stellen weiterhin fest, daß das Ausmaß der Alkoholwirkung in Obesen unter dem in Normalgewichtigen liegt, was Turner und Mitarbeiter (149) in ihrem Experiment nur andeutungsweise bestätigen finden.

Einen gering ausgeprägten Insulinabfall im Hormongehalt des Blutes zeigen 2 Probanden, die vor und während der Alkoholapplikation einen α -Blocker (Thymoxamin, 30 mg) erhalten haben. Sie werden dabei aber hypoglykämisch (149).

Soviel zur akuten Intoxikation und ihren Einfluß auf die Funktion der β -Zelle. Zum chronischen Alkoholismus liegen die im folgenden beschriebenen Beobachtungen vor.

Bei Tests mit 7 gesunden jungen Versuchspersonen, die eine Woche lang 25 % der gesamten kalorischen Nahrungsmenge in Form von Alkohol zu sich genommen haben (BAK 0,3 - 0,6 mg / 100 ml), beobachten Nikkilä und Taskinen (98), daß der Nüchtern-Blutzucker und der Insulinspiegel unverändert sind. Beim oralen Glukosetoleranztest (1 g / kg KG) ist der Glukosewert nach 1 h signifikant erhöht, die Plasma-Insulin-Antwort nur leicht gesteigert, die Toleranz

insgesamt unverändert. Der K-Wert fällt in 6 von 7 Teilnehmern ab: im Durchschnitt vermindert er sich von 1,66 bis 1,10 in der Versuchswoche. Die Größe der frühen Insulinantwort nach i.v. Glukoseapplikation vermindert sich in 3 Probanden, bleibt aber in den restlichen 4 Teilnehmern unverändert. Im Durchschnitt ist die gesamte hormonelle Antwort herabgesetzt, jedoch aufgrund der verschiedenen individuellen Arten der Veränderung nicht signifikant.

Diese Resultate bestätigen indirekt eine Vermutung von Freinkel e.a. (35), die bereits 1965 die Dauer des Alkoholismus, in Verbindung mit der eingeschränkten Nahrungsaufnahme und Glukogenreserve, als bestimmend für die Änderung im Kohlenhydratstoffwechsel bei chronischen Alkoholikern ansehen.

Sie beschreiben ein Absinken des Blutzuckerwertes in 9 Alkoholikern bereits während der Äthanolinfusion (118 g) nach nächtlichem Fasten. Nach 3 d Fasten läßt sich die Wirkung des Alkohols verstärkt beobachten.

Bei den Alkoholikern findet sich im allgemeinen eine Hypoglykämie (32, 83), die bisher mit dem schlechten Ernährungszustand der Kranken und der andauernden Hemmung der hepatischen Glukoneogenese erklärt wurde (61).

Joffe e.a. (55) beschreiben eine profunde Hypoglykämie bei 5 Alkoholikern, wobei der Insulinspiegel zwischen 4 und 5 mU / l schwankt. Die Plasma-Glukakonzentration erreicht fast das Dreifache des Normwertes ($0,52 \pm 0,25$ ng / ml). Das molare Verhältnis Insulin-Glukagon beträgt weniger als die Hälfte des Kontrollwertes.

Sereny und Mitarbeiter (130) untersuchen die i.v. Glukosetoleranz bei chronischen Alkoholikern ohne klinische und laboratielle Anzeichen für eine Leberschädigung.

Ihr Patientengut sind 61 nicht-diabetische Suchtkranke, die mit bestimmter, entweder protein- oder kohlenhydratreicher Diät in der Klinik leben. Im Gegensatz dazu stehen die Notfälle, meist hypoglykämisches Koma, auf denen die Mehrzahl der in der Literatur festgehaltenen Beobachtungen beruht.

Die Autoren finden unabhängig von Diät und Suchtstadium der Teilnehmer - Entzug oder Trinkerlaubnis - eine reversible, passagere Kohlenhydratintoleranz nach Glukosegabe.

Die Glukose-Elimination aus dem Plasma - die Glukosemenge, die pro min dem Blut entzogen wird, gemessen in Prozent des Ausgangswertes - ist bei Alkoholikern verlangsamt (unter 1,58 %) im Vergleich zu den Gesunden (2,54 %). Die Insulinkonzentration liegt präexperimentell unter den Kontrollwerten und bleibt es auch während des Toleranztests mit Glukose als Inkretionsprovokator.

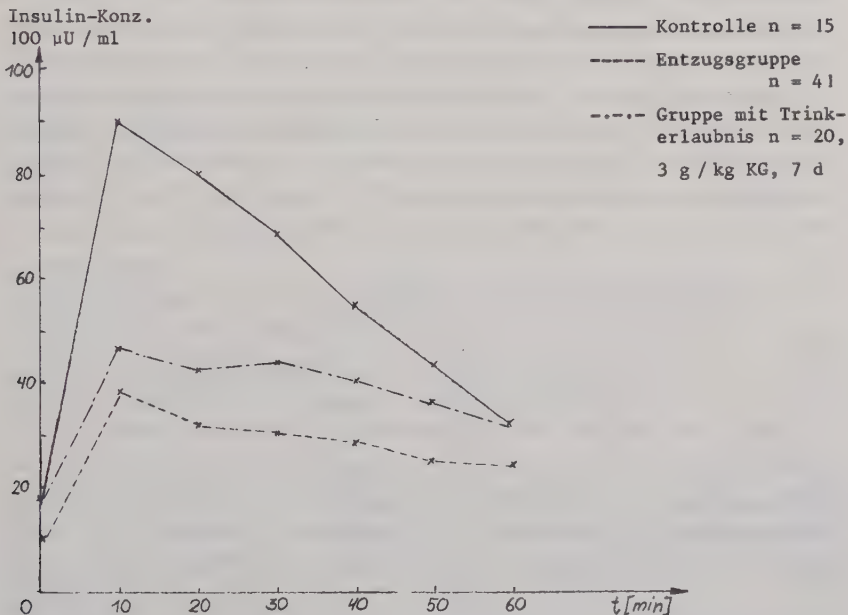


Abb. 5 : IRI-Mittelwert nach Glukose-Provokation in den 3 Teilnehmergruppen (nach 130).

Bei einer durch Alkohol via Leber induzierten Ketoacidose beschreibt Isselbacher (53) eine milde Hyperglykämie, die nicht das Ausmaß einer diabetischen Acidose erreicht. Zugleich finden sich niedrige Serum-Insulinspiegel, die von hohen Plasma-Konzentrationen an HGH, Adrenalin, Glukagon und Cortisol begleitet werden.

Das Bild ändert sich völlig bei Alkoholikern mit kompensierter oder de-kompensierter Lebercirrhose ($n = 3 \times 8$).

Es zeigt sich eine Hyperinsulinämie, proportional zur Schwere der hepatischen Funktionseinschränkung.

Nach i.v. Glukosetoleranztest ($0,33 \text{ g / kg KG in } 2 \text{ min}$) und Tolbutamid-Applikation (20 mg / kg KG) findet sich eine Hyperreaktivität von IRI, vor allem bei den Cirrhotikern, wobei die Glukosetoleranz insgesamt vermindert ist (K-Wert ca. 0,9 gegen 1,8 in der Kontrolle). Begleitende C-Peptid-Messungen veranlassen zu der Annahme, daß die basale Hyperinsulinämie durch den geminder-ten Lebermetabolismus, die Reiz-Hyperinsulinämie durch Hyperinkretion gene-riert wird (128). Diese Beobachtung wird aber von den Autoren selbst einge-schränkt, die eingestehen, daß die RIAs für Insulin und C-Peptide neu ent-wickelt und ihre Reliabilität nicht ausreichend bewiesen sei.

Tab. 22: Plasma-immunoreaktives Insulin (IRI) in Alkoholikern mit Fettleber, kompensierter und dekompensierter Lebercirrhose (nach 128).

	basal	stimuliert mit	
		Glukose	Tolbutamid
Fettleber	$16,2 \pm 2,4$	$68,0 \pm 8$	102 ± 14
Cirrhose komp.	$21,7 \pm 4,9$	$99,7 \pm 25$	130 ± 19
Cirrhose dekomp.	$26,9 \pm 6,7$	$124,0 \pm 15$	147 ± 21
Normal	$14,7 \pm 1,5$	$90,0 \pm 16$	94 ± 11

Alle Werte in $\mu\text{U/ml}$

6. Gonaden

(Testes/Ovar)

Das größte Interesse widmete man der seit langem partiell bekannten Wirkung des Alkohols auf die Gonaden, besonders auf die männlichen Keimdrüsen.

Van Thiel und seine Mitarbeiter, die seit Jahren auf diesem Gebiet forschen, haben den bei Ratten provozierten chronischen Alkoholismus zum Modell für die Erforschung endokringonadaler Veränderungen beim Menschen erklärt. Der Krankheitsverlauf beim Tier weist hinsichtlich des Alkoholismus viele Parallelen zum Krankheitsverlauf beim Menschen auf (155).

So manifestiert sich in der Ratte, bei längerdauerndem Alkoholismus, eine gonadaltoxische Wirkung des Äthanols, wie Van Thiel e.a. dokumentieren können (155).

Van Thiel e.a. teilen die Versuchstiere in drei Gruppen ein:

- 1) Futter ad libitum,
- 2) 36 % der Gesamtkalorienmenge durch Äthanol ersetzt,
- 3) isokalorisch zu 2) bei Ersatz des Alkohols durch Sucrose.

Das Experiment beginnt am 20. Lebenstag der Tiere und endet am 61. Tag.

Nach Ablauf der Diätdauer, nach 41 d, ist das Testikulargewicht der alkoholisierten Tiere sowohl relativ zum Körpergewicht als auch absolut gegenüber den isokalorischen Tieren wesentlich verringert. Dies ist hauptsächlich durch eine Verengung der Samengänge und Verminderung des Germinalepithels bedingt. Eine Schädigung der Leydigischen Zwischenzellen sowie eine 50%ige Gewichts-differenz der ventralen Prostata und der Samenbläschen sind ebenfalls dokumentiert.

Das histologische Erscheinungsbild zeugt von einem völligen Androgenentzug, charakterisiert durch eine einlagige Zellschichte ohne apikale Sekretgranula im Gegensatz zu allen anderen Tieren mit Kolumnarepithel und vielen Granulae.

Die Testosteronkonzentration im Blut der alkoholisierten Tiere beträgt nicht einmal ein Fünftel des Werts der isokalorischen Kontrolle, die sich nicht signifikant von den ad libitum gefütterten Tieren unterscheiden (s. Tab. 23).

Begleitend wird erwähnt: Keine Veränderungen zeigen sich hinsichtlich der Hypophyse, des Steuerorgans der Keimdrüsen. Die Leber - der Hauptmetabolisierungsort für Alkohol und die testikulären Hormone - ist absolut und relativ zum Körpergewicht in den Alkoholtieren vergrößert durch eine beginnende Verfettung, die ihrerseits die Organfunktion noch nicht beeinträchtigt.

Tab. 23 : Testosteronkonzentration im Blut unterschiedlich ernährter Ratten (nach 155).

Ernährung	Testosteron-Konzentration (pg/ml)
alkoholisch	291,0 $\pm$ 38,1
isokalorisch	1619,3 $\pm$ 283,3
ad libitum	1589,0 $\pm$ 290,5

An anderer Stelle führen Van Thiel e.a. (152) als möglichen Mechanismus der Sterilität an, daß das für die Spermatogenese notwendige Vitamin A nicht mehr aus der inaktiven Form des Retinal in die aktive Form des Retinol oxydiert werden kann, da das hierfür verantwortliche Enzym, die Alkoholdehydrogenase (ADH), vollständig durch die Äthanometabolisierung ausgelastet und damit kompetitiv gehemmt ist.

Auch eine akute Äthanolintoxikation wurde am Tier untersucht. Cicero und Badger (21, 22) dokumentieren, wie für LH (s. S.13), einen biphasischen Effekt des Alkohols auf den Testosteronspiegel im Blut von Ratten. Eine geringere Äthanoldosis steigert die Serumkonzentration beider Hormone (LH, Testosteron) zeitlich aufeinanderfolgend, ebenso wie eine hohe Dosis die Konzentration beider Hormone vermindert (s. Abb. 6). Durch einen Einzelversuch wird die Möglichkeit eines Reboundeffekts ausgeschlossen.

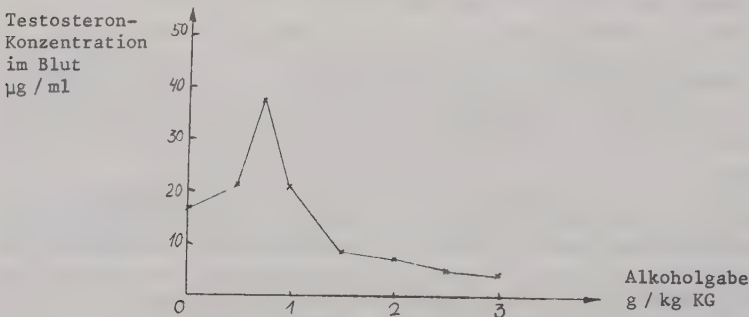


Abb. 6 : Die Wirkung verschiedener Alkoholdosen auf den Testosteronspiegel im Blut männlicher Ratten (21).

Doch nun zu den Befunden beim Menschen.

Eine experimentelle Alkoholintoxikation (1,5 g / kg KG) senkt beim Gesunden mit sofortigem Wirkungseintritt den Plasma-Testosteronspiegel im Körper ($n = 9$ und $n = 19$) (88, 176). Hat die Alkoholkonzentration im Körper ihr Maximum überschritten, dann steigt die Hormonkonzentration wieder und erreicht nach ca. 24 h präexperimentelle Werte (176).

Ylikahri e.a. (176) stellen bei einer 20stündigen Verlaufsbeobachtung fest, daß sich post intoxicationem die Testosteron-Konzentration noch weiter vermindern kann, über das Ausmaß in der Trinkphase (3 h) hinaus. Die Intensität der nach-alkoholischen Beschwerden korreliert dabei invers mit der gemessenen Plasma-Hormon-Konzentration. Der Plasma-Östradiol-Spiegel ist in dieser Phase bei Männern heraufgesetzt.

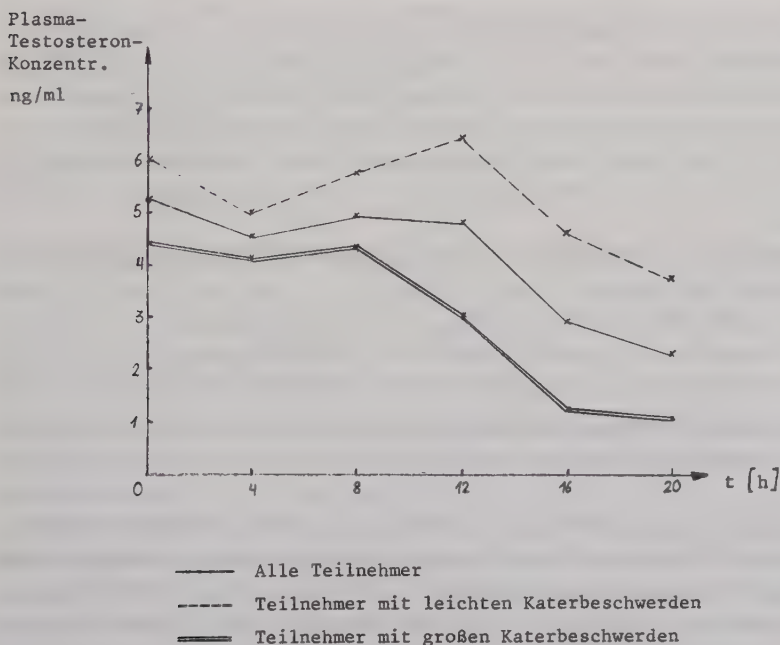


Abb. 7 : Plasma-Testosteron-Konzentration bei männlichen Probanden während und nach der Intoxikation (nach 176).

Die Plasma-Östradiol-Konzentration beträgt bei männlichen Probanden im Katerzustand 15 h nach Versuchsbeginn 51 ± 10 ng / l, in der Kontrolle 81 ± 2 ng / l (176).

Rowe e.a. (121) veröffentlichen in einem Abstract, daß die Wirkung des Alkohols ausbleibt, wenn der Trinkende an den regelmäßigen Genuß gewöhnt ist. Bei „gewöhnlich mäßigen Trinkern“ dagegen stellt sich erwartungsgemäß ein Testosteronrückgang ein. Aus einer späteren Bemerkung läßt sich schließen, das „gewöhnlich mäßige Trinker“ Personen sind, die hin und wieder Alkohol zu sich nehmen.

Bei einem vierwöchigen Versuch können Gordon e.a. (44, 45) einen auf die Dauer erniedrigten Testosteronspiegel im Blut darstellen. Die 6 gesunden Probanden tranken dabei pro Tag 3 g / kg KG, aufgeteilt in 8 Dosen / 24 h.

Bereits am ersten Trinktag konnten Gordon e.a. eine Verflachung der Hormonschwankungen im Blut darlegen. Durch $\frac{1}{2}$ - bis 1stündige Blutabnahmen hatten die Autoren festgestellt, daß das Testosteron von den Gonaden in kleinen Mengen abgegeben wird, was zu breiten Schwankungen um einen Mittelwert führt, um den sich individuell hohe und niedrige Werte alternierend streuen. Unter Alkohol vereinfachte und verflachte sich der Graph der Konzentrationschwankungen. Eine unauffällige Testosteron-Durchschnittskonzentration konnte jedoch vom Körper noch aufrechterhalten werden. Erst am 5. Trinktag sank auch dieser Mittelwert ab. Insgesamt ließ sich eine Korrelation ($r = -0,7$) zwischen der Verminderung und der Anzahl der Trinktage errechnen.

An sekundären Einflußgrößen auf die Testosteronkonzentration im Blut erkannten die Autoren ferner:

- die metabolische Clearance steigt,
- die Bindungskapazität des Plasmaeigweißes (SHBG) nimmt zu,
- die Aktivität der hepatischen Testosteron-A-Ring-Reduktase verstärkt sich.

Ausgeschlossen wurde eine unauffällige Interkonversionsrate des Testosterons zu Androstendion, Östron und Östradiol.

Auch beim chronischen Alkoholiker manifestiert sich der kastrierende Effekt des Alkohols. Allerdings ist in fortgeschrittenem Stadium der Funktionszustand der Leber unbedingt zu berücksichtigen, da eine Lebercirrhose selbst, auch nicht-alkoholischer Genese, ähnliche Veränderungen wie der Alkohol bewirken kann.

Persky e.a. (109) beobachten Alkoholiker ohne weitere signifikante medizinische Probleme. Am Anfang des Versuchs, während einer einwöchigen Alkoholabstinenz, lassen sich normale bis nicht-signifikant erhöhte Plasma-Testosteron-Konzentrationen messen: im Mittelwert 769 ng / 100 ml (normal 670 ng / 100 ml). In der zweiten Woche sinkt in den 20 Patienten, die jetzt Trinkerlaubnis haben (täglich 0,73-0,94 l 50%igen Whisky), der Androgenspiegel um 19 - 27 %. Persky e.a. (109) gelingt es, daraus eine negative signifikante Korrelation zwischen der Menge des konsumierten Alkohols und der Testosteronverminderung zu errechnen.

Diese Beobachtungen werden von Farmer und Fabre (32) für deren Patientenkollektiv global bestätigt, ohne dass diese Autoren dazu nähere Angaben machen. Ergänzend erwähnen die Verfasser eine erhöhte Plasma-Eiweiß-Bindungskapazität (TBG-Spiegel) und eine gesteigerte Testosteron-Glukuronid-Ausscheidung im Urin.

Einen geringgradig erhöhten Plasma-17-OH-Androgen-Spiegel im Vergleich zu Gesunden messen dagegen Wright und Mitarbeiter (173) bei der Spitalaufnahme in 13 chronischen Alkoholikern mit „leichtem Leberschaden“. Die Einzelwerte differieren im Krankengut zwischen 4,2 und 25,3 ng / ml (normal 5,2 - 6,8 ng / ml), so daß dieses Ergebnis, in Verbindung mit der mäßigen Leberklassifizierung, nur bedingt verwendbar ist.

Einen konstant erniedrigten Testosteronspiegel unterschiedlichen Ausmaßes im Blut bei erhöhtem TBG (84, 151) findet man in der Literatur (28, 43, 97, 151) allgemein für diejenigen Alkoholiker angegeben, die zusätzlich noch an einer Lebercirrhose laborieren.

Mowat e.a. (97) beschreiben darüber hinaus eine normale Antwort auf exogenes Gonaotropin, wobei sie außer Acht lassen können, ob sich beim Patienten (n = 14) eine Gynäkomastie (n = 7) entwickelt hat.

Eine inadäquate Antwort dagegen - einen Anstieg geringer als 50 % des Ausgangswertes - messen Van Thiel e.a. (151) nach einer HCG-Stimulation. Die einzelnen Werte in Verbindung mit der Leberhistologie können Tabelle 24 entnommen werden.

Tab. 24 : Antwort auf HCG-Provokation in chronischen Alkoholikern mit Leberschaden (nach 151).

Leberhistologie	Anzahl der Teilnehmer	Normale Antwort
Fibrose	1	1
Alkoholische Hepatitis	4	0
Alkoholische Hepatitis mit Fettleber	3	2
Alkoholische Hepatitis mit Fibrose	7	5
Alkoholische Hepatitis mit Cirrhose	6	3
Cirrhose	3	2
Summe	24	13

Weitere klinische Beobachtungen der Autorengruppe sind:

- Verlust der Germinal-Epithel-Zell-Schicht im Hoden,
- Hypogonadismus,
- fortschreitender Verlust der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale, die durch sekundäre weibliche ersetzt werden (151, 156),
- Oligo-, Azospermie (63, 157),
- Libidoverlust (154),
- neurogen mitbestimmte Impotentia coeundi (66, 157).

An weiteren hormonellen Alterationen notieren Gordon e.a. (43) eine erhöhte Konzentration an Androstendion ($1,66 \pm 0,13 \mu\text{g} / \text{l}$; normal: $m 0,89 \pm 0,09 \mu\text{g} / \text{l}$, $w 1,87 \pm 0,16 \mu\text{g} / \text{l}$; $n = 13$), einer Vorstufe der Östrogene wie auch der Androgene (101).

Zu den Östrogenen liegen folgende Angaben vor: Östradiol ist nach Van Thiel e.a. (151) im Mittelwert normal und schwankt in den Einzelwerte zwischen normal und vermindert (s. Tab. 25).

Eine erhöhte Plasma-Östradiol-Konzentration bei 7 Patienten mit Cirrhose messen hingegen Olivo e.a. (101): $0,212 \pm 0,021 \mu\text{g} / \text{l}$ (normal $0,034 \pm 0,12 \mu\text{g} / \text{l}$).

Tab. 25 : Plasma-Östradiol-Konzentration in chronischen Alkoholikern mit Leberschaden (nach 151). Werte in pg/ml.

Leberhistologie	Anzahl der Patienten	Östradiol-Konzentration
Fibrose	5	$28,7 \pm 22,7$
Alkoholische Hepatitis	4	$49,2 \pm 20,9$
" " mit Fettleber	3	$22,3 \pm 19,4$
" " mit Fibrose	10	$39,8 \pm 71,0$
" " mit Cirrhose	13	$34,9 \pm 12,4$
Cirrhose	5	$35,6 \pm 12,4$
Gesamt	40	$35,6 \pm 12,1$
Gesunde	40	$37,2 \pm 43,8$

Heraufgesetzte Östronwerte werden von beiden Arbeitsgruppen übereinstimmend beschrieben (101, 153, 154):

Olivo e.a.: $0,202 \pm 0,028 \mu\text{g} / \text{l}$; $n = 7$ (normal $0,063 \pm 0,007 \mu\text{g} / \text{l}$).

Van Thiel e.a.: $101,5 \pm 10,3 \text{ pg} / \text{ml}$; $n = 50$ (normal $38,0 \pm 16,0 \text{ pg} / \text{ml}$).

In der Gruppe der Alkoholiker mit Gynäkomastie finden sich die höheren Konzentrationen häufiger als in der Gruppe der Kranken ohne diese Manifestation (153).

Weiterhin wird bei Lebercirrhotikern eine veränderte periphere Konversion der Geschlechtshormone von Gordon e.a. (43) beschrieben. Im Vergleich zu den männlichen Normwerten ist bei den Kranken die Konversionsrate von Androstendion zu Östron, zu Östradiol und Testosteron erhöht. Desgleichen wird Testosteron vermehrt zu Östron, Östradiol und Androstendion umgewandelt. Allerdings ist der prozentuale Anteil des Plasma-Testosterons am Androstendiongehalt des Blutes erniedrigt, während der Androstendionanteil am Testosteron verachtfaacht ist. Die absoluten Beträge entsprechen denen eines gesunden Mannes.

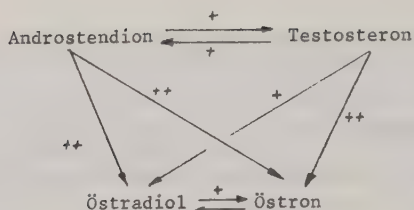


Abb. 8 : Hormonelle Konversion bei Cirrhotikern.
Übergewicht der Östrogene
(Erhöhungen gegenüber den Normalwerten sind mit + gekennzeichnet).

Nacheiner Infusion wird Androstendion in Cirrhotikern sofort metabolisiert und vermehrt zu Östron und Östradiol umgewandelt, Testosteron vermehrt in Östron.

Die metabolische Clearance von Testosteron wird als erniedrigt, diejenige von Androstendion als unverändert angegeben.

An anderer Stelle (101) wird die metabolische Clearance von Östradiol als unverändert bei erhöhter Produktion notiert, wobei zugleich die Konversion zu Östron gesteigert ist.

Eine den bisherigen Ansichten entgegengesetzte Befundinterpretation vertreten Lindholm e.a. (70, 71). Sie lehnen einen Einfluß der Leber auf die hormonellen Alterationen beim Alkoholiker aufgrund folgender Befunde ab: Unabhängig vom Zustand der Leber (8 normal, 12 verfettet, 9 cirrhotisch) bewegen sich das Gesamt- und das freie Testosteron im Blut im Normbereich. Östradiol ist über die Normwerte erhöht.

Wiederum unabhängig vom Leberzustand läßt sich eine Korrelation zwischen Hodenhistologie, i.e. reduzierte Spermatogenese, und erhöhten SHBG-Spiegeln darstellen, was die Autoren als dualen Alkoholeffekt ohne kausalen Zusammenhang zur Diskussion stellen.

Da alle anderen Bemühungen fehlschlagen, zwischen den hormonellen Veränderungen und der Hodenatrophie einen Zusammenhang herzustellen, geben die Autoren zu bedenken, daß der Testosteronabfall sowie der Östradiol- und SHBG-Anstieg auch als Altersveränderungen verstanden werden können.

Allerdings haben die Autoren ihre Suchtkranken nach strengsten Kriterien ausgewählt, was die Vergleichbarkeit der Befunde sehr erschwert:

- Sie durften keinen Diabetes mellitus und keine anderen endokrinen Erkrankungen aufweisen, und
- die Funktion der Leber mußte auch anamnestisch unauffällig sein (keine „schwere“ Gelbsucht, keine Blutungen, kein Ascites, keine peripheren Ödeme und keine Encephalopathie).

Außerdem wird, auch nach Ansicht der anderen Untersucher, die Entstehung einer Hypogonadie durch ein Leberleiden nur beschleunigt. Als auslösendes Moment wird eine Leberfunktionsstörung nie dargelegt.

Den ausgiebigen Untersuchungen und Diskussionen über die Alkoholwirkung beim Mann, auf dessen Potenz und Fertilität, stehen nur einige wenige Bemerkungen bezüglich der Frauen gegenüber.

Ryback e.a. (123) beschreiben 2 Fälle einer sekundären Amenorrhoe nach einigen Jahren exzessiven Trinkens. Nach erfolgreichem Entzug stellte sich in den beiden Frauen (29 und 39 y) die regelmäßige Menstruation wieder ein.

Ausführlicher wurde eine äthanolinduzierte sekundäre Amenorrhoe bei Frauen bisher nicht beschrieben. Im Tierversuch mit weiblichen Ratten ist allerdings eine bindegewebige Degeneration der Ovarien dokumentiert (159), mit der Folge, daß die NNR die Hauptsynthesequelle der Östrogene geworden ist (159).

Andererseits ist diese Alkoholwirkung bei Frauen eher unwahrscheinlich, da Schwangerschaften alkoholsüchtiger Mütter beschrieben werden. Die Kinder weisen dann eine körperliche sowie geistige Minderentwicklung und Retardierung auf.

Der Minderwuchs dieser kranken Kinder ist nicht hypophysär bedingt (119, 150); jedoch wird dem Alkohol eine onkogene Wirkung zugesprochen, da bei diesen Knaben und Mädchen gehäuft NNR-Carcinome auftreten (49).

Das oben besprochene Syndrom, vormals „fetales Alkoholsyndrom“ (56, 57, 60, 170), wird heute als „Alkoholembryopathie“ bezeichnet.

Seine Genese ist von der Blutalkoholkonzentration im mütterlich-kindlichen Organismus während der Embryonalmonate der Frucht abhängig und nicht von hormonellen Dysfunktionen (79).

III. Diskussion der Ergebnisse und Beobachtungen

1. Hypothalamus / Neurohypophyse

Es kann heute als gesichert gelten, daß akuter Alkoholismus sowohl beim Menschen (24, 32, 40, 166) als auch bei der Ratte (38) die ADH-Freisetzung aus dem Hinterlappen der Hypophyse hemmt. Eine Reduktion der Hormonsynthese im Hypothalamus wird diskutiert. Für einen pressorischen Effekt spricht die in psychiatrischen Lehrbüchern beschriebene allgemeine Dämpfung der Wachheit und Aktivität des Gehirns durch einen Vollrausch (116).

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Vasopressins (40) manifestiert sich dessen Blutkonzentrations-Minderung sofort in der peripheren Wirkung: Die Niere retiniert in geringerem Ausmaß Wasser und Elektrolyte, was eine erhöhte Diurese zur Folge hat (s. Abb. 9). Diuretisch wirkt aber auch der plasmaverdünnende Effekt alkoholischer Getränke.

Im Tierversuch manifestiert sich zusätzlich ein beschleunigter Hormonabbau der Leber (4), eine Veränderung, die bisher beim Menschen noch nicht in Erwägung gezogen wurde, so daß jede Aussage darüber Spekulation wäre.

Im chronischen Alkoholismus hingegen finden sich meist eine verringerte Urinausscheidung und eine Hyperhydrierung (32, 144). Dieser Sachverhalt wird im Abschnitt über die Nebenniere (III, 4) besprochen.

Auch das zweite Hormon des HHL, das Oxytocin, unterliegt deutlich dem Einfluß von Äthanol.

Eine Äthanolgabe vermindert mit sofortigem Wirkungseintritt die Oxytocin-freisetzung der Neurohypophyse, wie bei Frauen post partum mehrfach gezeigt wurde (24, 38, 42, 166), via einer Frequenzsenkung der von der Drüse abgegebenen kleinen Hormonquantitäten (42). In positiver Korrelation zum BAK manifestieren sich oberhalb einer noch nicht genau bekannten alkoholischen Mindestkonzentration (42) die peripheren Hormonwirkungen Laktation und

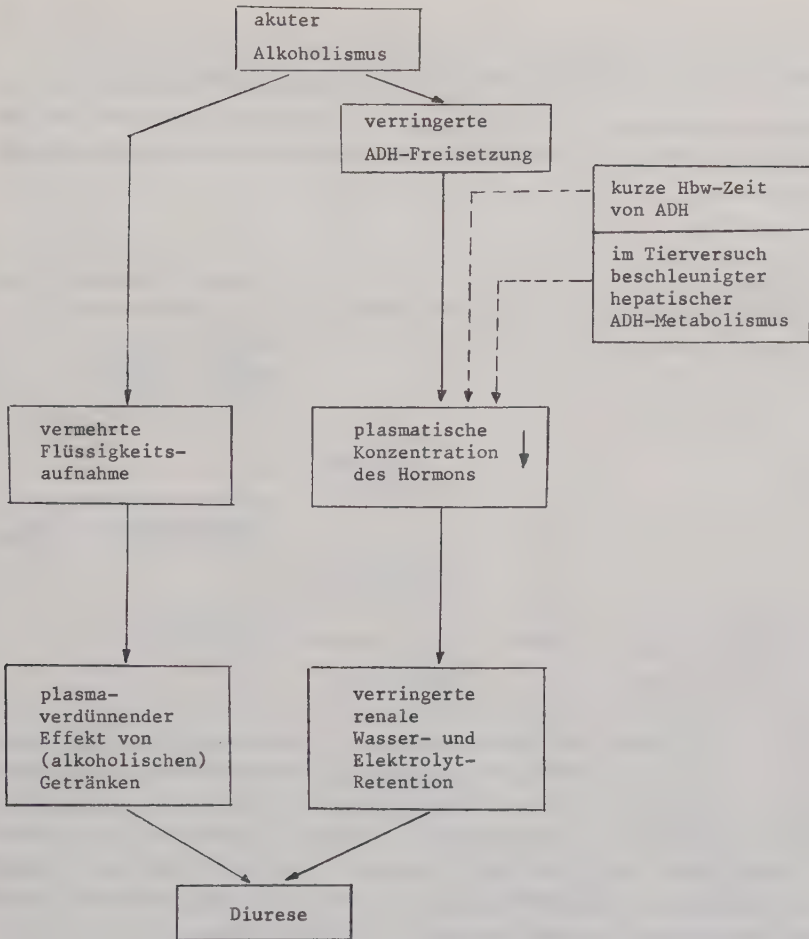


Abb. 9 : Schematische Darstellung der Pathophysiologie einer alkoholisch induzierten Diurese beim Menschen.

(↓ ≙ Verminderung)

Uteruskontraktion nur noch abgeschwächt bis zum völligen Erlöschen (24, 38, 166). Der Uterus reagiert dabei sensibler als die Mammae (24, 166).

Die Notwendigkeit einer Mindestkonzentration ist m.E. ein Postulat der Meßgeräte, die noch nicht empfindlich genug sind, auch minimale Veränderungen anzuzeigen.

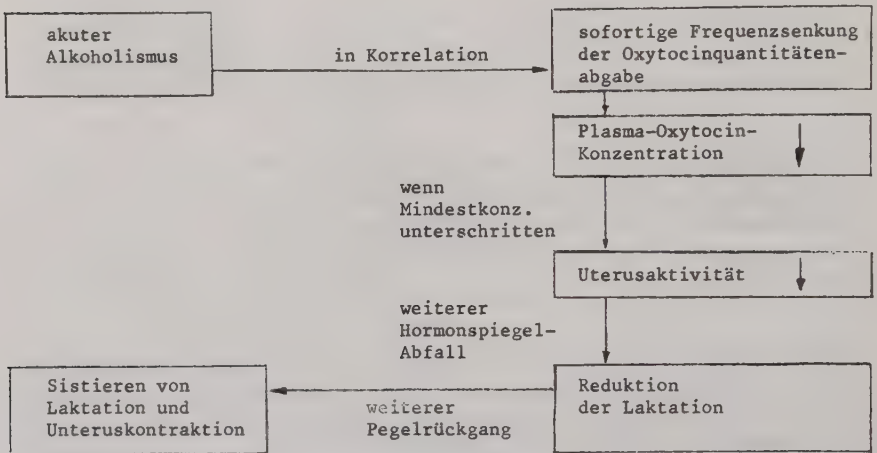


Abb. 10: Die Wirkung des akuten Alkoholismus auf Uterusaktivität und Laktation via eine Änderung der Plasma-Oxytocin-Konzentration beim Menschen.

In allen beschriebenen Untersuchungen konnte die äthanolinduzierte periphere Blockade sofort durch eine Oxytocininjektion beendet werden, was die primär zentrale Wirkung des Alkohols bestätigt - bei vollständig erhaltener Reaktions- und Rezeptionsbereitschaft der sekundär betroffenen Organe.

Klinisch interessant ist der Aspekt, äthanolische Getränke als milde Wehenhemmer zu verwenden, natürlich nicht, ohne die Schädigung der Leibesfrucht in utero in Betracht zu ziehen. Zugleich entfaltet der Alkohol ja noch eine beruhigende und entspannende Wirkung.

Über den Einfluß des chronischen Alkoholismus auf die Oxytocin speichernden und abgebenden Anteile des HHL liegen keine Untersuchungen vor, jedoch ließe sich aufgrund der dosisrelevanten Äthanolwirkung eine totale Blockade der Speicher- und Abgabemechanismen der Neurohypophyse vermuten sowie eine daraus resultierende Wehenschwäche bei Geburten mit all ihren Gefahren für Mutter und Kind.

2. Hypothalamus / Adenohypophyse

Es wird zuerst das ACTH besprochen.

Bei Ratten kann Ellis indirekt eine sekundär gesteigerte ACTH-Synthese oder/und -Abgabe darstellen, die ihrerseits primär durch eine äthanol-induzierte Veränderung im ZNS gesteuert wird (31). Diese Aussage bezüglich des ZNS wird ermöglicht aufgrund der parallel zu beobachtenden Stimulationsmilderung nach Barbituratgabe, welche im ZNS die Bahnung und synaptische Übertragung hemmt (33).

Auch scheint bei Ratten ein Inkretionsmaximum die alkoholische Wirkung zu limitieren, da eine Dosisverdopplung von 2 auf 4 g/kg KG nur eine unwesentliche Steigerung der Plasma-Corticosteroide induziert. Ungeklärt ist, ob es sich dabei um die Manifestation einer Erschöpfung oder um Vergiftungserscheinungen handelt.

Beim Menschen wird ebenfalls eine vermehrte ACTH-Synthese oder/und -Abgabe im akuten Alkoholismus postuliert (10, 54). Diese Annahme wird durch die Beobachtung Leppäluoto e.a. (67) nicht widerlegt, da deren Versuchsteilnehmer bereits präexperimentell abnorm hohe ACTH-Werte aufweisen und eine weitere, signifikante Steigerung somit nahezu unmöglich ist. Weitere Untersuchungen mit direkten ACTH-Messungen liegen bis heute nicht vor.

Beim chronischen Alkoholismus findet sich nur in einer einzigen Messung ein drastisch erhöhter ACTH-Spiegel im Blut, der bei einer Pankreatitis alkoholischer Genese weiter gesteigert werden kann (41). Als Anzeichen eines gestörten Regelkreises mag gewertet werden, daß im Beobachtungszeitraum die persistierende ACTH-Elevation nur bei einem Teil der Patienten von einem heraufgesetzten Glukocorticoidlevel begleitet ist (41), sowie die verminderte NNR-Reaktion auf exogenes ACTH (82).

Pathogenetisch wird für die erhöhte ACTH-Inkretion ein reserpinähnlicher Effekt des Alkohols im Hirnstamm vermutet, ähnlich der Morphinwirkung (31, 59). Es ändern sich der Gehalt und das Verhältnis biogener Amine, was sich in der vermehrten Abgabe von CRF niederschlägt. Dieser Faktor bedingt seinerseits die gesteigerte ACTH-Freisetzung (31, 59, 101, 165), wobei von der Annahme ausgegangen wird, daß der ACTH-CRF-Feedback-Mechanismus (165) nur unwesentlich beeinträchtigt ist.

Ein weiteres Hormon des HVL, das Wachstumshormon, ist in seiner Veränderung durch Alkohol zwar ausführlich untersucht, aber besonders für die akute Alkoholintoxikation sind die Befunde sehr uneinheitlich.

Trotz zu beachtender Vorbehalte über die Vergleichbarkeit der in Abschnitt II.2 angeführten Untersuchungen (differente Alkoholdosen, unterschiedlicher Ernährungszustand) läßt sich doch allgemein herausfiltrieren, daß Reize, die gewöhnlich zu einer Steigerung der Wachstumshormonabgabe führen (40) - Einschlaf (67), Fasten (114), Hunger (nach 8, 11), Hypoglykämie (114) und Arginininfusion (nach 83) -, unter Alkoholeinfluß nicht mehr ihre mögliche HGH-Plasma-Steigerung verursachen. Die vermindernde Äthanolwirkung manifestiert sich in einer Tendenz zum Abfall der HGH-Plasma-Konzentration oder in einem verminderten Konzentrationsanstieg.

Fehlen indes diese physiologischen Inkretionsstimuli, so läßt sich nach Alkoholaufnahme ein gesteigerter HGH-Spiegel messen (11).

Ohne deutlichen Einfluß ist die Äthanolinduzierte HGH-Dämpfung auf die Glukose-Homöostase (39, 114).

Merkliche Veränderungen manifestieren sich dagegen hinsichtlich der FFA-Konzentration im Blut. Eine Alkoholgabe ohne die oben aufgeführten Stimuli ruft einen deutlichen FFA-Abfall hervor (11). Dagegen ist nach einer Reizhäufung wie 12 h Fasten und Insulininjektion (0,1 U / kg KG) die FFA-Ver-minderung nach Alkoholgabe wesentlich geringer als im alkoholfreien Vergleichs-experiment (114).

Bei chronischen Alkoholikern ohne Leberschaden zeigt die HGH-Änderung nach insulin-induzierter Hypoglykämie oder Propanolol-Glukagon-Applikation ebenfalls eine Tendenz zur Dämpfung (18, 39), die bis zum isolierten, wenngleich reversiblen Totalausfall der HGH-Abgabe der Adenohypophyse fortschreiten kann (nach 83).

Dysregulationen werden ferner bei Lebercirrhose beobachtet: erhöhte Ausgangswerte und ein pathologischer Stimulationseffekt einer TRH-Abgabe (152, 179).

Über den Pathomechanismus dieser äthanolischen Wirkung auf Hypothalamus/Adenohypophyse herrscht Unklarheit.

Die Veränderung der HGH-FFA-Glukose-Homöostase befriedigt als Erklärung nicht, da die zeitliche Abfolge und damit Regelgröße und Regulans nicht eindeutig erkennbar sind. In Betracht zu ziehen ist eine direkte Äthanolwirkung auf die HGH-Inkretion der Hypophyse (39), was den dämpfenden Effekt einer Alkoholinfusion auf die anomale Tumorsekretion in Akromegalen erklärt (141). Wahrscheinlich ist jedoch, wegen der deutlichen Abhängigkeit der alkoholischen Dämpfung vom Vorhandensein eines Inkretionsreizes und wegen der Inhomogenität dieser Stimuli, daß Äthanol übergeordnete Zentren im Hypothalamus blockiert (3, 39, 114), insbesondere die α -adrenergen Rezeptoren (114) über eine Verminderung des neuronalen Gehalts an biogenen Aminen. Diese Dysregulation im betroffenen hypothalamischen Nucleus induziert eine Verminderung der HGH-RF-Inkretion (114). Die stimulierende Wirkung der α -Rezeptoren auf die HGH-Inkretion beim Menschen (14) sowie ein verringerter Adrenalin-Turnover im Rattenhypothalamus (5) bei reduzierter adrenerger Sensitivität sind dokumentiert (50).

Bei Cirrhotikern ist der schwer quantifizierbare Einfluß der Leberläsion noch mit einzubeziehen: hormonelle Imbalancen, verminderter Abbau sowie geänderter Blutproteingehalt (162).

Scheinbar gegensätzliche Befunde liegen über die PRL-Inkretion in der akuten Intoxikation vor: Ein fördernder und ein hemmender Effekt werden bei der gleichen Alkoholdosis beobachtet (75, 177).

Einmal wird der Alkohol über 3 h infundiert, und erst eine Stunde danach findet der Versuch statt. Zu diesem Zeitpunkt müssen die Teilnehmer einen anderen, niedrigeren BAK aufweisen als die Probanden, die nur eine halbe Stunde Zeit hatten, den Alkohol zu trinken, und dann noch eine halbe Stunde bis zum Beginn des Experiments.

Auch sind die TRH-Dosen zu unterschiedlich: 100 μg / kg KG bei Ylikahri e.a. (177) und 10 μg / kg KG bei Linnoila (75), i.e. 700 μg / kg KG bei einem 70 kg schweren Probanden.

Um gesicherte Aussagen zu ermöglichen, sind vergleichbare Tests notwendig; dann wird sich zeigen, ob Äthanol die PRL-Inkretion hemmt oder steigert, ob die Veränderung dosisabhängig ist oder/und zeitabhängig.

Nicht endgültig kann damit die Frage beantwortet werden, ob die dopaminerge Tätigkeit des Gehirns die PIF-Inkretion beeinflusst, wie Ylikahri e.a. (177) und Majumdar (80) diskutieren. Dies ist durchaus möglich, da Alkohol den Gehalt an biogenen Aminen in den Neuronen ändert (114).

Einheitlich sind die Befunde bei chronischen Alkoholikern: unabhängig vom Zustand der Leber sind die PRL-Serum-Werte erhöht (70, 81, 153, 154, 169).

Die höchsten Werte treten dabei bei Patienten mit Gynäkomastie oder/und reduzierter Spermatogenese auf (70, 153, 154).

Ungeklärt ist noch, ob dies Folgen einer Anpassung der beim Alkoholiker eingetretenen Feminisierung sind oder ob die Hyperprolaktinämie die Hypertrophie der Mammæ und die Reduktion der Spermatogenese verursacht. Ausgehend von einer immer meßbaren PRL-Erhöhung bei chronischen Alkoholikern sprechen Van Thiel e.a. (153) dem Prolaktin eine fördernde und keine kausale Wirkung zu.

Turkington e.a. (148) diskutieren noch eine genetisch bedingte erhöhte Sensitivität des Mammagewebes gegenüber Östrogenen und Prolaktin. Unterstützt wird die Ansicht über die nur sekundäre Wirkung des PRL durch die Beobachtung, daß die Antwort auf TRH-Gabe nicht beeinflußt zu sein scheint (97), die endogene Regulation also noch partiell in Ordnung ist.

Während einer Entzugsbehandlung sind die Ausgangswerte erniedrigt, und die Antwort auf TRH ist vermindert (76). Diese Unregelmäßigkeiten sind voll reversibel und manifestieren sich nicht mehr im Postentzugsstadium nach vollständiger Remission (76).

Aufgrund der Beobachtungen im Entzug lehnen Loosen und Prange (76) die Theorie von Williams (171) ab, chronischer Alkoholismus würde über eine vermehrte Prolaktininkretion die Inzidenz der Mamma-Carcinome fördern, da ja, so die Autoren, mit dem Ende des Alkoholkonsums eine kompensierende Depression der Inkretion eintritt.

Wenige Untersuchungen liegen über das TSH vor.

In der akuten Alkoholintoxikation und im chronischen Alkoholismus werden allgemein die TSH-Spiegel als normal angegeben (67, 83, 177), ebenso die TSH-Antwort nach TRH-Stimulation (67, 83, 177), eine Zeichen der Stabilität von $\text{TRH-TSH-T}_3/\text{T}_4$ gegenüber Alkohol (161).

Änderungen lassen sich erst dann beobachten, wenn der Suchtkranke zusätzlich an einer Lebercirrhose leidet (20): Die Patienten sind euthyreot, neigen jedoch zu erhöhtem TSH wie Hypothyreote. Diese Steigerung dürfte im Rahmen des Regelkreises eine Folge der geänderten peripheren T_3 - und T_4 -Konzentrationen sein. Auch Van Thiel e.a. (160) gibt für ein Alkoholiker-Kollektiv unterschiedlicher Leberschädigung erhöhte TSH-Werte an.

Schwierig ist es indes, zu differenzieren, inwieweit die T_3/T_4 -Änderung, diese Unregelmäßigkeit, primär durch den langdauernden Alkoholismus bedingt ist oder sekundär durch die Umstellung des Organismus unter Einwirkung der Cirrhose, die ja durch eine Änderung der Plasma-Protein-Konzentration eine geänderte Hormonbindungskapazität und biologische Verfügbarkeit mit sich bringt.

Am häufigsten von allen HVL-Hormonen sind LH/FSH untersucht, allerdings meist nur bei Männern.

Bereits im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß Äthanol während des Rausches in geringen Dosen stimulierend auf die Hypophyse wirkt (21), in höheren Dosen - über ca. 1 g/kg KG - hemmend (21).

Auch beim Menschen sind die Ergebnisse ähnlich. Bei Applikation von 1,5 g Alkohol pro kg KG wird in der Intoxikation ein herabgesetzter LH-Wert dokumentiert (67, 176), bei konstanter FSH-Konzentration (67).

Andererseits wird bei gleichem und bei geringerem Alkoholkonsum keine Änderung bzw. ein LH-Anstieg bei Testosteronabfall beschrieben (89, 90, 178).

Parallel zum differenzierten Effekt bei Ratten (21, 22) läßt sich somit beim Menschen eine LH-Änderung erwarten, die in Beziehung steht zur Quantität des konsumierten Alkohols.

Deutlich unterhalb 1,5 g Äthanol / kg KG ist die Auswirkung auf die Hypophyse gering und der LH-Anstieg eine Folge des peripheren Testosteronabfalls bei negativer Rückkopplung (28). Deutlich über 1,5 g / kg KG wirkt der Alkohol toxisch und lähmend auf die LH-Inkretion.

Im Grenzbereich von 1,5 g / kg KG Äthanol differiert die Wirkung des Genußgiftes nach der Konstitution des Trinkers, nach Gewöhnungsgrad und Schnelligkeit des Trinkens, der Resorption ebenso wie der Sensibilität der Hirnanhangdrüse gegenüber der Testosteronänderung im Blut.

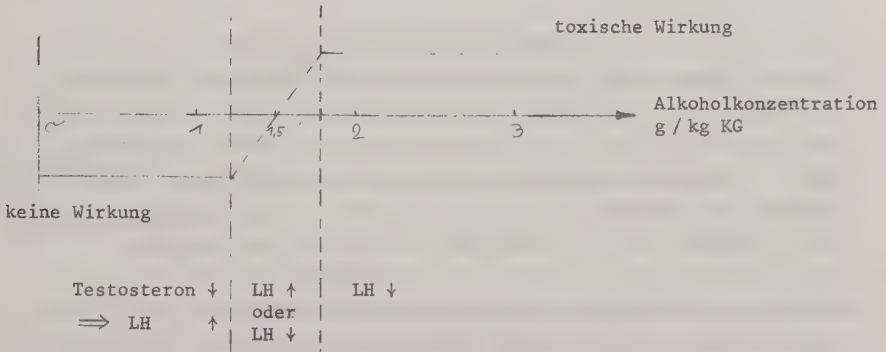


Abb. 11: Wirkung der konsumierten Alkoholmenge auf die LH-Inkretion der Adenohypophyse.

Es läßt sich vermuten, daß die Hypophyse der alkoholische Wirkort ist, da bei LH-Abfall FSH konstant bleibt und somit LRF nicht betroffen sein kann.

Die Redynamisierung des Regelkreises nach Zufuhr einer toxischen Alkoholmenge erfolgt im Lauf des Alkoholabbaus, sobald nach der Intoxikation der individuelle Grenzwert wieder unterschritten wird, wie Ylikahri e.a. (176) es bei verkateren Probanden beobachtet haben.

Bei länger dauerndem Konsum zeigt sich ähnlich wie beim akuten Alkoholismus bereits nach der kurzen Zeit von 5 Tagen die Tendenz zur persistierenden LH-Verminderung in der plasmatischen Konzentration (44, 45).

Die andauernde Einwirkung auf die Hypophyse kann zusätzlich noch zu einer FSH-Erhöhung, d.h. einer Reaktion des Hypothalamus, führen. Natürlich ist zu bedenken, daß die FSH-Steigerung auch direkt durch Äthanol induziert sein könnte oder sekundär zu einer sich einstellenden Dysfunktion im Hoden erfolgt.

Wesentliche Entgleisungen im Regelkreis bei Männern finden sich erst dann, wenn der Suchtkranke zusätzlich noch an einer Leberaffektion laboriert.

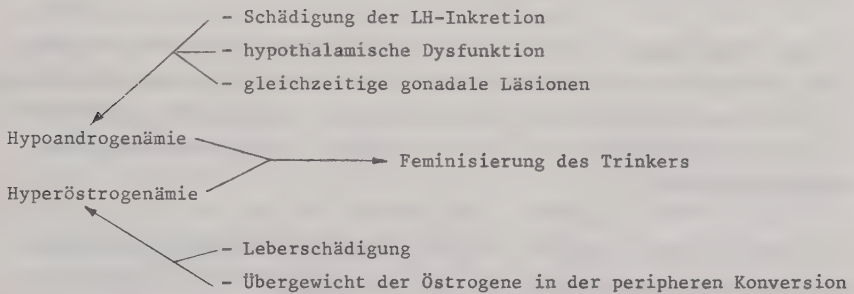
Bei einem nur geringen hepatischen Schaden bis hin zur Fettleber - jenen Stadien, in denen eine restitutio ad integrum des Patienten noch möglich ist - finden sich erniedrigte bis normale, aber auch schon exzessiv erhöhte LH-Spiegel (83, 97, 161, 173). Desgleichen kann FSH normal oder vermehrt sein. Die Antwort auf LRF ist in der Mehrzahl der Fälle überschießend, nahezu sicher überschießend bei Patienten, in denen ein Hypogonadismus oder/und eine Gynäkomastie bereits einen hyperöstrogenen Zustand anzeigen.

In Cirrhotikern finden sich häufig erhöhte LH/FSH- bei verminderten Testosteron-Werten, ebenso eine meist überschießende Reaktion auf LRF. Auch bei diesem Krankheitsbild erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, bei Hypogonadie oder/und Gynäkomastie exzessive Hormonmaxima zu beobachten. Zwar wird wiederholt betont, es lasse sich keine Korrelation zwischen LH/FSH und der Testosteron-Konzentrations-Änderung errechnen (83, 173), jedoch ist es nicht von der Hand zu weisen, daß die LH- und FSH-Erhöhung hauptsächlich durch den Hypogonadismus mit seiner eingeschränkten Spermio-genese und Androgenproduktion verursacht wird - ein Versuch des Organismus, sich der zunehmenden Feminisierung zu erwehren.

Auch ist dabei die LH/FSH-Synthesefähigkeit der Hypophyse zumindest nur gering eingeschränkt sowie ihre Antwortbereitschaft erhalten, da bei LRF-Stimulation in der Mehrzahl der Fälle, wie oben aufgeführt, übermäßige Antwort-Reaktionen dokumentiert werden (83, 97). Nicht ausgeschlossen werden kann derzeit eine hypophysäre Läsion im Mechanismus der LH-Freisetzung. Das Ausbleiben angemessener kompensatorischer Regulationen wäre somit als Folge hypothalamischer Dysfunktion zu interpretieren, als Mangel an LRF, wie auch als Folge peripherer Läsionen, i.e. einer Kastration durch Alkohol.

Die permanente Äthanolzufuhr beim chronisch Kranken läßt die Gegenreaktion des Organismus insuffizient bleiben, da mit fortschreitender Suchtdauer die eingeschränkte Funktionsfähigkeit von Gonaden, aber auch von Leber und Hypothalamus sich immer deutlicher manifestiert und die anfangs moderate Östrogenakkumulation immer weniger ausgeglichen werden kann.

Somit ergäbe sich die anschließend gezeigte zeitliche Reihenfolge der alkoholischen Wirkungen:



Peripher werden die hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Dysregulationen noch durch die Leberschädigung und die mit ihr einhergehenden veränderten Konversionsraten verstärkt. Die Androgen-Östrogen-Balance wird zum Ungleichgewicht zugunsten der Östrogene verschoben. Daraus resultieren Hypoandrogenie, Feminisierung mit Gynäkomastie und Bauchglatze, Impotenz, Libidoverlust und Azospermie.

Auf diese Imbalanz wird bei der Diskussion der Wirkung des Alkohols auf die Gonaden noch einmal eingegangen.

3. Schilddrüse / Nebenschilddrüse

Die der Hypophyse topographisch am nächsten liegenden endokrinen Drüsen von kranial nach kaudal sind die Schilddrüse und die Epithelkörperchen.

Nach den spärlichen bisherigen Untersuchungen ist die Schilddrüse beim Menschen nicht einer Funktionsänderung durch Äthanol unterworfen (32). Allerdings bestätigen Tierversuche, daß die Leber vermehrt Thyroxin aufnimmt und hypermetabolisch wird (51, 52, 132),

Für chronische Alkoholiker wird ebenfalls keine Abweichung von der Norm beschrieben (59, 83). Bei chronisch alkoholischen Ratten zeigen sich Parallelen in der Wirkung des Äthanol auf die Leber mit der von Schilddrüsenhormonen (51, 52). Es ist jedoch nicht geklärt, inwieweit das auf den Menschen übertragen werden kann.

Erst wenn der Kranke zusätzlich an einer Lebercirrhose leidet, ändert sich der plasmatische Hormonspiegel (20), was durch die verminderte periphere Umwandlung von T_4 in T_3 (20, 99) und durch die Schädigung der Leber, eines Hauptmetabolisierungsortes der Hormone (26), erklärt werden kann.

Zugleich ist das untersuchte Patientengut euthyreot und die T_3 -Antwort-Bereitschaft des Organs auf exogenes TRH erhalten (20), was die Lebererkrankung als Hauptfaktor für die Änderungen im hormonellen Gleichgewicht erscheinen läßt (139).

Noch weniger Untersuchungen als für die Schilddrüse liegen für die Nebenschilddrüse und die C-Zellen vor: Beim Menschen ändert sich im Rausch der Serum-Calcium-Spiegel nicht (25, 168, 172), wobei aber PTH und Calcitonin ansteigen (25, 168, 172). Das letztgenannte Hormon wird auch in Medulla-Carcinom-Patienten bei Eucalcämie vermehrt gefunden (25, 168).

Aufgrund von In-vitro-Versuchen nehmen Williams e.a. (172) an, daß Äthanol direkt stimulierend auf die Epithelkörperchen wirkt, will jedoch zugleich eine nicht gemessene Serum-Calcium-Veränderung als sekundären Induktor nicht

ausschließen. Ob Calcitonin ebenfalls primär alkoholstimuliert inkretiert wird oder infolge nicht untersuchter PTH-Wirkungen, dafür gibt es derzeit keinerlei Anhaltspunkte oder Vergleichsmöglichkeiten.

Des weiteren ist beim Menschen in der akuten Alkoholintoxikation ungeklärt, ob, wie bei Ratten (105), PTH funktionsgemindert ist, sowie, inwiefern die ossäre und intestinale Calcium-Resorption und die renale Exkretion äthanolischen Einflüssen unterliegen.

Chronische Alkoholiker werden als normo- oder hypocalcämisch beschrieben (160), mit widersprüchlichen Hormon-Konzentrationen. Die Enzymwerte deuten auf ossäre Umbauvorgänge hin (48); die intestinale Calcium-Resorption ist vermindert (164). Die Funktion der cirrhotischen Leber bedingt einen 25-OH-Cholecalciferol-Mangel (77, 163) neben einer nutritiven Hypovitaminose. Ob Alkohol direkt die hormonellen Inkretionen stimuliert, ist, wie oben, ungeklärt; ferner kann man auch eine verminderte hepatische Metabolisierung zumindest für Calcitonin in Betracht ziehen.

4. Nebenniere

Bei der Nebenniere wird zuerst die äußerste Schicht des Cortex besprochen, die Zona glomerulosa und deren Hormon Aldosteron.

In der akuten Alkoholintoxikation beim Menschen findet sich ein anfänglich verminderter Aldosteronspiegel (32, 72), der sich in der Postintoxikationsphase deutlich erhöht (32, 72).

Dieser Anstieg wird von Linkola e.a. (72) als Gegenregulation zur Dehydrierung interpretiert, die als Folge der äthanolinduzierten Diurese auftritt. Eine fördernde Wirkung spricht der Autor dabei der gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems zu.

Die Plasma-Renin-Aktivität steigt sowohl in der Intoxikation wie auch am Anfang der Postintoxikation (32, 72) - ist also nur zum Teil für die hormonelle Änderung ausschlaggebend.

Ebenso unbeachtet kann ACTH bleiben, das Mineralcorticoidregulans mit dem unbedeutenden Einfluß (133), das im Alkoholrausch im Serum ansteigen soll.

Bezüge zu den Aldosteronschwankungen lassen sich in der Serum-Osmolalität und im Serum-Kalium erkennen. Die Osmolalität steigt im Rausch und fällt im Katerzustand, eine Folge der osmotischen Wirkung des Getränks selbst und des ADH-Ausfalls.

Akuter Alkoholismus	Katerzustand
- ACTH ↑	- ACTH ↑
- Plasma-Renin-Aktivität ↑	- Plasma-Renin-Aktivität ↑
- Aktivität des sympathischen Nervensystems ↑	- Aktivität des sympathischen Nervensystems ↓
- Osmolalität ↑	- Osmolalität ↓
- $ K^+ $ ↓	- $ K^+ $ ↑
- Aldosteron ↓	- Aldosteron ↑

Abb. 12 : Auswirkung des akuten Alkoholismus auf die Aldosteronkonzentration. Der Pfeil zeigt die wahrscheinlichen Regelgrößen für den Hypo- und Hyperaldosteronismus an. ↓ $\hat{=}$ Abfall, ↑ $\hat{=}$ Anstieg der Konzentration im Blut.

Der extrazelluläre K-Spiegel fällt mit steigendem Alkoholspiegel und steigt mit fallender Rauschmittelkonzentration. Ein Kalium-Verlust ist nicht zu beobachten, da die urinäre Kalium-Exkretion in der Intoxikation abfällt und in der Postintoxikation wieder ansteigt. Diese beobachteten Elektrolyt-schwankungen dürften hauptverantwortlich sein für die Aldosteronveränderungen. Derzeit ist noch nicht zu erklären, warum die hohe Reninaktivität sich nicht in allen Stadien auf die Mineralcorticoid-Inkretion auswirkt. Zu diskutieren wären Änderungen der renalen Durchblutung (133) sowie des zellulären Membranpotentials und der Permeabilität, wie sie in Tierversuchen dargelegt sind (73, 158).

Auch erhellen die oben erläuterten hormonellen und osmotischen Alterationen den Salzappetit und die Polydipsie Verkaterter (72).

Beim chronischen Alkoholiker stimuliert eine niedrige BAK die Zona glomerulosa, wohingegen eine hohe BAK deren Aktivität hemmt (101). Da jedoch diese Änderung unabhängig von der ACTH-Inkretion und der Plasma-Renin-Aktivität erfolgt und auch der Hormonmetabolismus unverändert zu sein scheint, sind diese Schwankungen durch den Alkohol direkt oder/und durch die Änderung der Elektrolyt-Konzentration bedingt, was durch die Reversibilität der beobachteten Alterationen unterstützt wird.

Nur hypothetisch erklärt werden kann die bei Alkoholikern meist festgestellte Hyperhydrierung.

Pathogenetisch bedeutsam ist dabei die konstant vermehrte Flüssigkeitsaufnahme des Trinkers sowie der biphasische Äthanoleffekt, wenn man zugrunde legt, daß sich bei den Trinkern der Alkoholspiegel innerhalb der Grenzen bewegt, die eine Stimulierung der Mineralcorticoid-Inkretion bedingen. Die Aufrechterhaltung eines Minimalspiegels an Alkohol wird durch die Sucht des Kranken diktiert; die Begrenzung nach oben für die meiste Zeit des Tages geschieht in dem Bemühen, die Krankheit zu vertuschen und deren sozialen Folgen zu entgehen.

Ferner sind Veränderungen in der Niere selbst in Betracht zu ziehen, wie sie Van Thiel und Mitarbeiter bei Ratten dokumentieren (158).

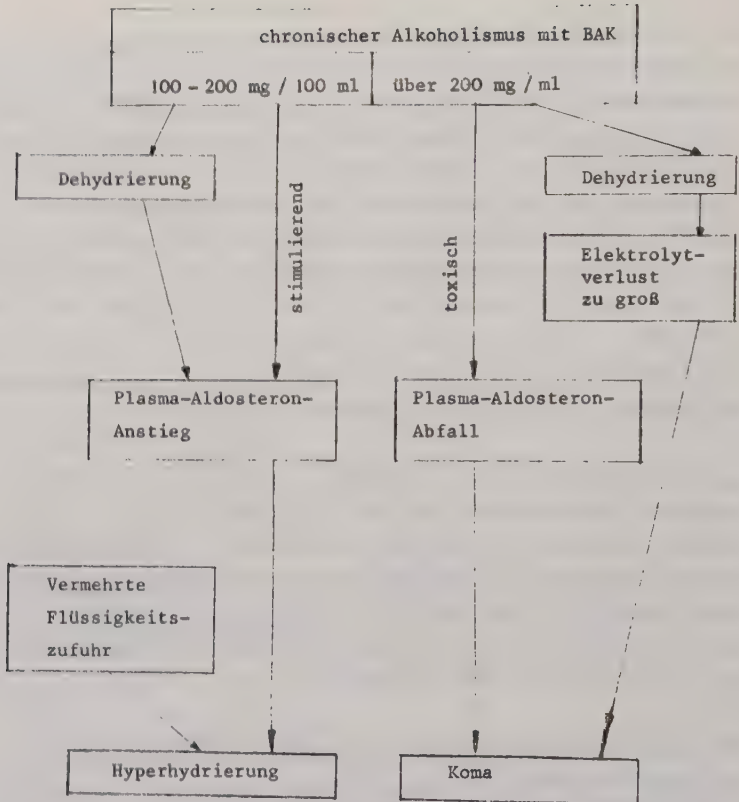


Abb. 13 : Der biphasische Alkoholeffekt im chronischen Alkoholiker sowie die Pathogenese der Hyperhydrierung des Alkoholikers.

Die innerste Zone der NNR, die Zona reticularis, haben im Zusammenhang mit dem Alkohol bisher nur Farmer und Fabre (32) erwähnt.

Bei chronischen Alkoholikern findet sich im Plasma eine erhöhte Konzentration an DHA oder/und Steroiden, die mit DHA-17-oxim-Antikörpern reagieren (32). Da die Dehydroepiandrosteron-Inkretion des Adrenalcortex hauptsächlich durch ACTH kontrolliert wird, ist die bei dem Suchtkranken geforderte ACTH-Erhöhung wahrscheinlich für die DHA-Steigerung verantwortlich.

Das Fehlen von DHA im Urin, so Farmer und Fabre (32), deutet auf eine verschlechterte Clearance hin. Dies soll die DHA-Akkumulation im Plasma zumindest fördern.

Außerdem zeigt sich dieses Hormon über eine Reaktivierung des Corpus pineale als ein möglicher Faktor bei der Gonadenatrophie, wie die Autoren (32) weiter schreiben.

Der mittlere Bereich des Adrenal-Cortex, die Zona fascicularis, wird ebenfalls deutlich in seiner Funktion durch Äthanol beeinflusst.

Im akuten Alkoholismus findet sich sowohl bei den Tieren als auch beim Menschen eine Hypercorticosteroidämie (10, 31, 54, 82, 87), bei gestörter Tageskurve (10), wobei BAK und Glukocorticoidanstieg meist korrelieren (31, 59). Die Existenz einer alkoholischen Minimalschwelle von 100 mg / 100 ml (55) ist unwahrscheinlich, da von anderen Autoren eine heraufgesetzte Hydrocorticosteron-Konzentration unterhalb des hypothetischen Grenzwertes beobachtet wird (10).

Zwar stimuliert Äthanol die Glukocorticoidbiosynthese in vitro (34), jedoch wird die hormonelle Veränderung im menschlichen Organismus hauptsächlich auf eine Stimulierung der NNR mittels einer erhöhten hypophysären ACTH-Inkretion zurückgeführt. Diese Annahme wird dadurch erhärtet, daß der Glukocorticoidanstieg nicht zu verzeichnen ist bei Hypophysenschaden oder -ausfall (54, 83). In Betracht zu ziehen ist auch ein verminderter Katabolismus (82) sowie eine verschlechterte renale Exkretion. Da beide Änderungen darstellbar sind (86, 87), ist zumindest ein additiver Effekt nicht auszuschließen.

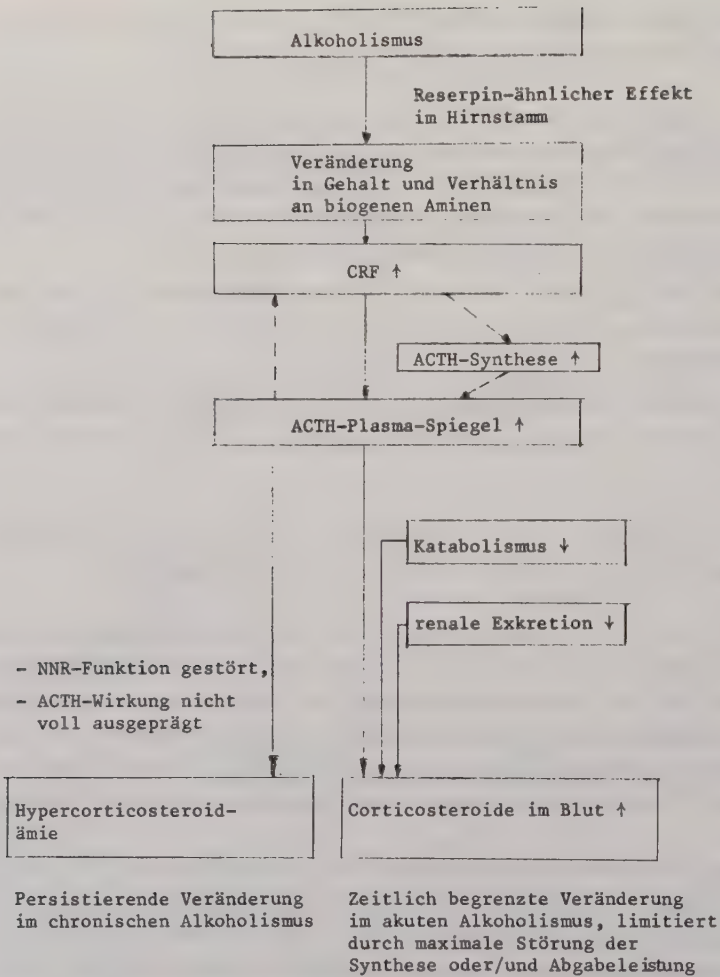


Abb. 14 : Die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse im akuten und im chronischen Alkoholismus.

Chronische Alkoholiker weisen in nicht-alkoholisiertem Zustand eine Hypercorticosteroidämie auf (82, 138), die besonders am frühen Morgen nach nächtlicher Alkoholkarenz zu beobachten ist (83). Ein Fortdauern der Abstinenz führt zu einem weiteren Anstieg (82, 138). Eine erneute Intoxikation dämpft dagegen den Glukocorticoidspiegel (92, 93, 138), im Gegensatz zum Anstieg beim Gesunden.

Der erhöhte Hormonspiegel in den Kranken in der Nicht-Intoxikation, höchstwahrscheinlich gesteuert von einem gleichzeitig heraufgesetzten ACTH-Level (41), dürfte die gesteigerte Aktivität des Hypothalamus und höherer neuraler Zentren widerspiegeln, ähnlich den Beobachtungen an Alkoholikern im Entzug (93).

Von Einfluß ist auch die verminderte Ausscheidung im Urin (82).

Der Cortisolabfall in der Intoxikation wiederum scheint durch einen spezifischen Effekt auf die autonomen Regulationszentren im Hypothalamus bedingt zu sein (93, 102). Auch Amylobarbiton, ein Pharmakon mit Kreuztoleranz zum Alkohol, generiert diese hormonellen Veränderungen, nicht hingegen Diazepam, eine noch stärker sedierende Substanz mit einem anderen Angriffspunkt (93). Der bei der Ratte beobachtete Äthanolinduzierte vermehrte hepatische Abbau des Hormons ist beim Menschen nicht belegt (15).

Die allgemeine Dysfunktion auf den einzelnen Stufen der H-P-A-Achse manifestiert sich ferner durch die subnormale NNR-Antwort auf OP-Streß (82), durch die verminderte Reaktion auf einen hypoglykämischen Reiz (41, 83, 93) und durch den wesentlich herabgesetzten Cortisol- und ACTH-Spiegel bei akuter Pankreatitis alkoholischer Genese im Vergleich zu Pankreatitiden anderen Ursprungs (41).

Allerdings läßt sich derzeit noch nicht sagen, ob diese Alterationen ausschließlich Folgen von Veränderungen der zentralen Regulation sind oder ob auch die NNR selbst in ihrer Funktion durch Äthanol modifiziert werden kann. Daß die Empfindlichkeit des Adrenal-Cortex verändert ist, wird durch dessen verminderte Reaktion auf exogenes ACTH demonstriert (82).

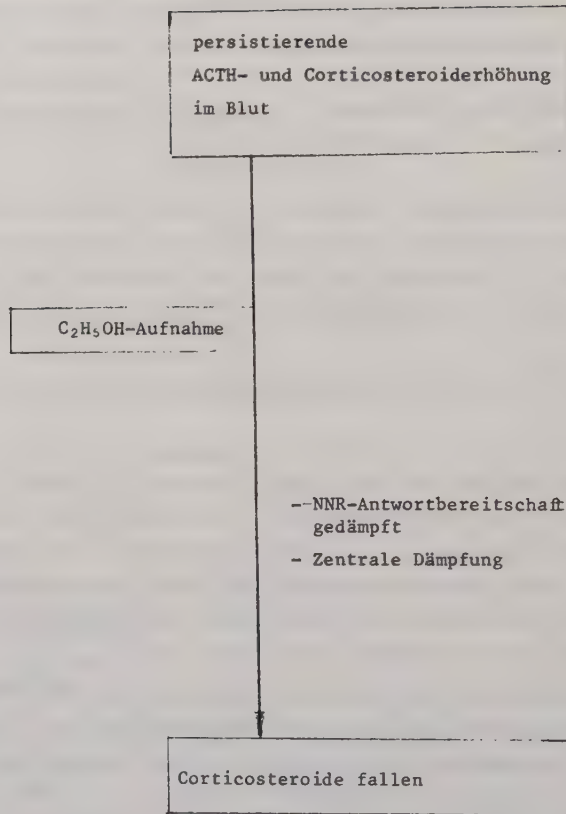


Abb. 15 : Die Intoxikation im chronischen Alkoholismus
bei Hypercorticosteroidämie

Gegenwärtig ist auch die Tatsache nicht erklärbar, daß ein Teil der Suchtkranken nur eine Hypercorticosteroidämie entwickelt und bei einem weiteren Teil der Alkoholismus sich in einem Cushing-ähnlichen Syndrom manifestiert (1, 34, 64, 104, 117, 134, 135, 136). Die Patienten im Alter zwischen 30 und 60 y zeigen dabei deutliche klinische Symptome sowie eine meist gestörte Tagesrhythmik.

Die morgendliche Konzentration der Steroide selbst wird als erstaunlich niedrig (34) oder erhöht beschrieben (1, 64, 117, 134, 135, 136).

Als mitbestimmend für die Pathogenese des Syndroms wird derzeit die verschlechterte Leberclearance von Cortisol angegeben (104, 135, 136), obwohl die Leber meist nur minimal geschädigt ist (117, 134, 135) und der Hormonspiegel in cushingoiden und nicht-cushingoiden Alkoholikern wesentlich über dem von Alkoholikern mit Leberschaden liegt (134). Andererseits fällt es auf, daß mit der Rückbildung des Syndroms sich immer auch die Leberfunktionsparameter normalisieren.

Als nicht bestimmend wird der - sofern überhaupt gemessene - sich im oberen Normbereich bewegende ACTH-Spiegel gewertet (117), zumal das Cushingoid-syndrom mit einer fehlenden NNR-Hemmung, selbst im langdauernden Dexamethason-Hemmtest, einhergehen kann.

Andererseits sind die ACTH-Messungen nur punktuelle Messungen, die nichts über die Tagesrhythmik des Corticotropins aussagen.

Diskutiert wird das Syndrom auch als Reaktion auf die verminderte CBG-Kapazität im Blut mit einer erhöhten biologischen Wirksamkeit des Glukocorticoids.

Ferner wurde eine endogene oder exogen induzierte Hyperreaktibilität des Gewebes auf Cortisol erwähnt (83).

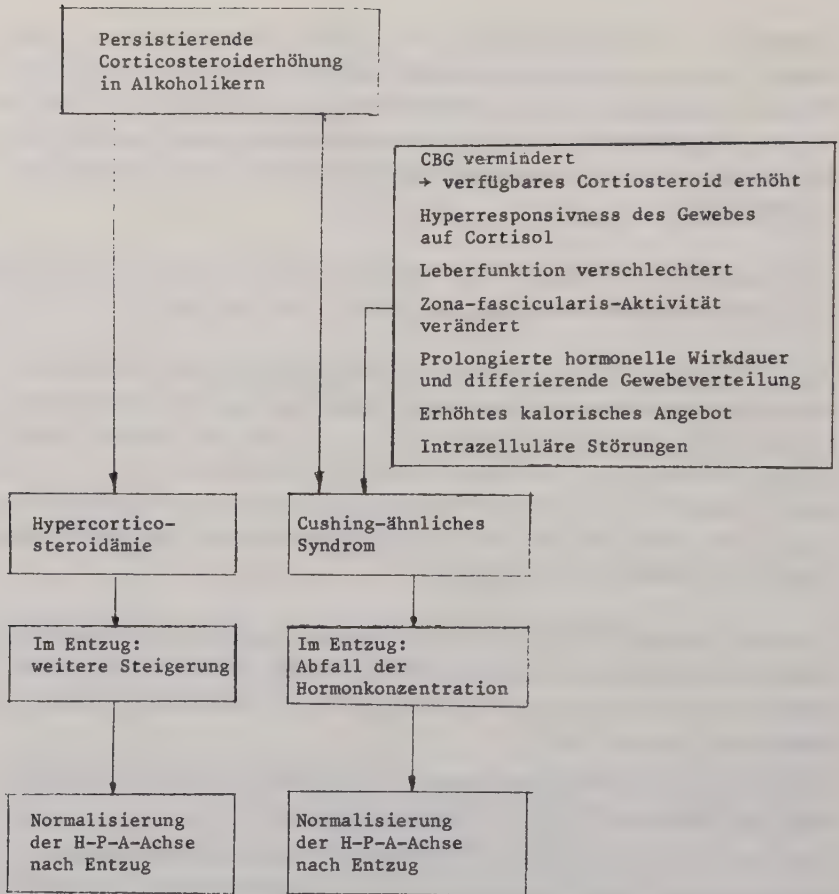


Abb. 16 : Vergleich Hypercortico-steroidämie und Cushingoid-Syndrom.

Weiter wird vorgeschlagen, nach Beispielen aus der Psychiatrie, eine Cortisol-Sensibilisierung des Organismus durch eine endogene Angstreaktion des Suchtkranken (nach 174).

Zu verlängerter Einwirkdauer der plasmatischen Hormonkonzentration in der Peripherie kann es kommen aufgrund einer alkoholischen Kardiomyopathie und der daraus resultierenden Kreislaufschwäche und Inaktivität des Patienten.

Eine prolongierte Einwirkung der Corticoide auf das Gewebe ist auch deshalb zu bedenken, da die Blutkonzentration fast nichts über die Hormonspiegel beispielsweise im Fettteilungsvolumen aussagt, d.h. über die lokale Gewebekonzentration.

Zahlreiche Störmöglichkeiten sind auch im intrazellulären Geschehen denkbar.

Baxter (9) unterteilt die Steroid-Hormon-Aktion in folgende Abschnitte:

- Aufnahme des Steroids in die Zelle,
- Kopplung von Steroid und Receptor,
- Aktivitätsänderung des Steroid-Receptor-Komplexes,
- Eindringen des Komplexes in den Nucleus,
- Induktion der RNA-Synthese,
- Ausschleusung der synthetisierten RNA in die Zelle,
- Proteinsynthese und
- Wirkung der Proteine.

Diese Vielzahl von Reaktionen läuft teilweise unabhängig, teilweise rückgekoppelt ab, und ebenso zahlreich sind die Störmöglichkeiten, beispielsweise über die intrazellulären und intranukleären äthanolinduzierten Redoxpotential- und pH-Änderungen.

Um wieder zur NNR zurückzukehren: auch Alterationen in der Aktivität der Zona fascicularis sind denkbar, etwa durch die Fehlsynthese im RIA nicht darstellbarer, aber biologisch wirksamer glukocorticoid-ähnlicher Stoffe.

Speziell für die Fetthanlagerungen selbst ist auch ein erhöhtes kalorisches Angebot durch Alkohol allein und durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme, die den Äthanolkonsum begleitet, zu bedenken. Parallelen finden sich dazu bei nicht cushingoiden hyperglukocorticoidämischen Alkoholikern, bei denen verschiedene Autoren ebenfalls ein geringfügig cushingoides Aussehen erkannt haben wollen (92, 93).

Das Syndrom ist voll reversibel bei Alkoholentzug, wobei jedoch, anders als bei nicht-cushingoiden Alkoholikern, keine weitere entzugsbedingte Erhöhung des Cortisolspiegels vor der Normalisierung beschrieben wird. Bei fortgeschrittenem Leberschaden beobachtet Paton (104) nur eine Teilreversibilität.

Zu inhomogen sind derzeit noch die Befunde, zu zahlreich die möglichen Erklärungen und zu wenig zahlreich die beschriebenen Fälle, um über eine Selektierung, Gewichtung und Systematisierung der Beobachtungen einer Erklärung näher zu kommen. Festgehalten werden kann derzeit nur, daß die Hypercortico-steroidämie nicht allein verantwortlich ist für die Ausprägung des cushingoiden Syndroms, da sich die Hormonkonzentrationen in den beiden Alkoholikergruppen nicht signifikant unterscheiden (135, 136). Somit muß der chronische Alkoholismus in die Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms mit einbezogen werden als eine der von Karl (58) bereits 1964 als „endogen transitorisch“ klassifizierten Formen. Ein operatives Vorgehen wäre in einem solchen Fall besonders fatal.

DD-Kriterien für Cushing-Syndrom und Cushingoid-Syndrom:

- Beginn einer Rückbildung des Cushingoidsyndroms
sofort bei Alkoholabstinenz.
- Regelrechtes Verhalten bei einer Insulin-Hypoglykämie
im Cushingoid-Syndrom.

Abschließend soll noch auf die früher angenommene NNR-Hypofunktion beim Alkoholiker eingegangen werden (nach 83, 84).

Diese ist heute nahezu auszuschließen, aufgrund der obigen Beobachtungen, zumal bereits 1955 von Spann und Mitarbeitern dargestellt wurde, daß nicht-tödliche Krankheiten im allgemeinen zu einer Lipoid- und Gewichtszunahme der NNR führen (137), was speziell für den Alkoholismus bei Ratten erhärtet ist (37).

Auf eine NNR-Hypofunktion beim Alkoholiker wurde früher geschlossen aus:

- ähnlichen Symptomen bei Mißbrauch anderer Stoffe,
- Parallelen in psychischen Erkrankungen und
- unspezifischen Messungen (urinäre Ausscheidung, Eosinophilie) an un-kritisch ausgewähltem Krankengut, d.h. ohne Beachtung weiterer Krank-heiten (Leber, Niere), mit unspezifischen Methoden (174).

Reste dieser Hypofunktionstheorie findet man noch bei der Erklärung von Konzentrationsverminderungen auf Hypoglykämie, bei Streß, Operationen und beim Alkoholkonsum im Entzug.

Dagegen anzuführen sind:

- das bei Tieren demonstrierbare Aktivitätsmaximum der NNR bei Hyperfunktion (31) und
- Erschöpfungsreaktionen im Hyperfunktionsbereich nach mehrmaliger forcier-ter Stimulation, wie es auch für die β -Zellen des Pankreas demonstrierbar ist (174).

Eine verbesserte Alkoholverträglichkeit bei Applikation von Dexamethason und Alkohol (174) widerspricht dem nicht, da die NNR post applicationem trotz-dem vermehrt Glukocorticoide abgibt. Folglich ist auch eine Behandlung der Stadien der Suchtkrankheit mit ACTH oder Corticosteroiden(87) zumindest ob-solet.

Die Funktion des NNM unterliegt wie die der NNR ebenfalls stark den äthanoli-schen Einflüssen.

Eine akute Alkoholintoxikation bedingt als Folgeerscheinung eine erhöhte Katecholaminausscheidung in der Diurese (100, 106).

Zugleich belegen Tierversuche eine vermehrte Synthese der Amine (17) und eine vermehrte Inkretion (107) als Effekt des Äthanols selbst wie auch für dessen Abbauprodukt Acetaldehyd (115). Beim Menschen wird dabei die Adrenalin-bildung stärker angeregt und der Plasma-Noradrenalin-Gehalt nahezu unbeein-flußt gelassen (106, 149). Die physiologische Wirkung der Amine scheint leicht vermindert (108, 112, 113, 149) zu sein. Zur Erzeugung einer Hyperglykämie via Alkohol und CAM hat sich in Tierversuchen die Notwendigkeit einer Mindest-konzentration gezeigt (16, 107, 108, 112), die im Bereich von 3-4 g Äthanol pro kg KG anzunehmen ist (16, 108, 112).

Beim chronischen Alkoholismus ist die Gesamt-Plasma-CAM-Konzentration unverändert (86, 140), wobei jedoch einem verdoppelten Adrenalingehalt ein um 30 % verminderter Noradrenalinwert gegenübersteht. Die urinäre Ausscheidung ist erhöht (60, 86, 100, 111), nach Ogata e.a. (100) dosisbezogen auf den Alkoholkonsum; verantwortlich für die erhöhte CAM-Ausscheidung sind die gesteigerte Syntheserate und der heraufgesetzte Plasmaspiegel. Beim akuten Alkoholismus mag, im Gegensatz zum chronischen Alkoholismus, auch die Diurese selbst von Bedeutung sein. Inwieweit bei der Plasma-CAM-Konzentrations-Erhöhung auch die Umstellung von oxidativem zu reduktivem Abbauweg in der Leber eine Rolle spielt, ist nicht untersucht (2).

Ferner zeigen sich im chronisch Alkoholkranken überschießende Reaktionen - insbesondere in der NoradrenalinKonzentration - bei operativen Eingriffen, die von geringerer Anästhesietiefe, erhöhtem Blutdruck und gesteigerter Herzfrequenz begleitet sind (140). Die α -sympathische Wirkung des Noradrenalins auf die Gefäße (167) bei gleichzeitigem Abfall der Adrenalin-konzentration und der damit verbundenen β -sympathischen Wirkung bietet sich als Erklärung.

Ungeklärt ist derzeit noch die Frage, warum die AdrenalinKonzentration im akuten und chronischen Alkoholismus verstärkt im Blut ansteigt (106, 140, 149). In chronisch alkoholischen Ratten, in denen ebenfalls Adrenalin überwiegt, manifestiert sich eine erhöhte Aktivität des Enzyms Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) in der Medulla (110, 111). Zur Übertragbarkeit des Befundes auf den Menschen liegen keine Resultate vor, jedoch ist es nicht ganz auszuschließen, da die Synthesewege bei Ratten und Menschen identisch sind.

Abschließend sei erwähnt, daß Entzugerscheinungen mit einem heraufgesetzten Plasma-CAM-Spiegel einhergehen (86) sowie mit einer gesteigerten Exkretion im Urin (100). Außer der Streß-Theorie gibt es dafür bis jetzt noch keine befriedigende Erklärung.

5. Endokrines Pankreas

Ähnlich großes Interesse wie die NN findet auch das Pankreas. Dabei ist aber endokrines Pankreas fast mit β -Zellen gleichzusetzen. Über die α -Zelle gibt es nur wenige Untersuchungen, einige zur akuten Alkoholintoxikation, keine zum chronischen Alkoholismus.

Im akuten Alkoholismus erweist sich die α -Zelle des endokrinen Pankreas als ziemlich inert bei Normalgewichtigen und Übergewichtigen (85, 103). Selbst eine Dextrosegabe von 100 g verursacht nur erwartungsgemäße Veränderungen. Nach 1,5-2,5 d Fasten läßt eine anschließende Äthanolgabe die Glukagonkonzentration im Blut ansteigen. Auch das ist aber eher als Folge der hypoglykämischen Alkoholwirkung anzusehen denn als äthanolinduzierte Alteration der Funktion der α -Zelle.

Unverständlich ist allerdings, weshalb exogenes Glukagon auf die äthanolpotenzierte Hypoglykämie ohne Einfluß bleibt und die endogene Hyperglukagonämie die Blockade der hepatischen Glukoneogenese nicht beendet. Wenn, wie gefordert, Glukagon in seiner Wirkung von Insulin abhängig ist (103), so würde die Hypoinsulinämie infolge der äthanolinduzierten Hypoglykämie eine Erklärung für diese Beobachtung sein.

Resistent wie die α -Zellen sind auch die β -Zellen von normalgewichtigen, adipösen und diabetischen Personen (62, 85, 94, 98, 103) gegenüber dem Einfluß des Alkohols.

Eine äthanolinduzierte Änderung im Kohlenhydrathaushalt und somit der β -Zellfunktion läßt sich im akuten Alkoholismus nur durch einen zusätzlichen Reiz auf das endokrine Pankreas in Form einer Glukose- oder Tolbutamidgabe hervorrufen.

Dies führt zu einer verbesserten Glukoseutilisation und -toleranz beim gesunden Normalgewichtigen (98, 129, 142), ebenso wie bei obesen Versuchsteilnehmern. Bei den letzteren zeigt sich jedoch eine relative Resistenz gegenüber der hypoglykämischen Alkoholwirkung (98, 129, 142).

Dieser potenzierende Effekt des Rauschmittels manifestiert sich auch bei Diabetikern, ist aber vom Schweregrad der endokrinen Pankreasinsuffizienz abhängig (98).

Dabei ist beim alkoholisierten gesunden Normalgewichtigen die Plasma-Insulin-Konzentration nach gesetztem Reiz in der ersten (95, 98, 142) und in der zweiten (98, 142) Antwortphase jeweils erhöht, der Glukosewert meist erniedrigt (95). Beim Obesen und beim Diabetiker zeichnet sich die auf die Hormonabgabe positive Wirkung des Äthanols nahezu in allen Fällen erst in der zweiten Phase ab (98), kann aber beim Adipösen auch in der ersten Phase erkennbar sein.

Die hypoglykämische Alkoholwirkung manifestiert sich auch postprandial beim Normalgewichtigen (98, 142). Möglich ist sie bei Diabetikern; indes wurde sie nie bei Übergewichtigen beobachtet (98, 129).

Ebenso wird eine nächtliche Hyperinsulinämie nach mäßigem abendlichen Alkoholkonsum beschrieben, gefolgt von einer morgendlichen Hypoglykämie. Dabei ist die Glukosetoleranz oral unverändert, i.v. erhöht. Der Pathomechanismus bleibt derzeit noch ungeklärt; man nimmt an, daß die veränderliche Glukosedispositionsrate der Leber eine wesentliche Rolle spielt (48).

Mehrtägiges Fasten vor der Alkoholapplikation ändert an der äthanolinduzierten Erhöhung der Glukoseutilisation im Gesunden nichts (129). Der Glukoseabfall ist jedoch von einer Plasma-Insulin-Verminderung begleitet (8, 129, 149). Die gleichen Veränderungen stellen sich weniger ausgeprägt bei Übergewichtigen ein (129, 149) und nur geringgradig bei Diabetikern (149), was aber bei den Patienten insgesamt zu einer herabgesetzten Glukoseutilisation führt (129).

Aufgrund dieser Befunde läßt sich folgern, daß die Veränderungen im Kohlenhydrathaushalt nach Alkoholzufuhr nicht allein durch die Alkoholwirkung auf die Leber, d.h. die Blockade der hepatischen Glukoneogenese, bedingt sind (129).

So wird die Hyperinsulinämie nach Alkohol beim Menschen mit einem verminderten hepatischen Insulinabbau begründet (62). Wahrscheinlicher ist jedoch eine direkte Wirkung des Äthanols auf die Langerhans'schen Inseln in Form einer

potenzierten Speicherentleerung sofort verfügbaren granulären Insulins (36). Die Zelle ist dabei bei Gesunden fast nicht erschöpfbar, da zugleich die Insulinsyntheserate gesteigert ist. Das wiederum wird als Folge einer äthanol-induzierten Stimulation der Gastrinabgabe des Magens angesehen (85, 125, 126), welche ihrerseits über die Enterohormone CCK-PZ und Sekretin (145, 146) das endokrine Pankreas anregt (133).

Die oben erwähnte gesteigerte Speicherentleerung wird mit einem geänderten membranösen Ionentransport erklärt (98, 145), so daß hochspezifische glukose-induzierte Änderungen in der Ionenpermeabilität der β -Zellen möglich sind (98). Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß die Konzentration des intrazellulären Überträgermediums c-AMP unter Alkohol heraufgesetzt ist (64), wobei ungeklärt bleibt, ob dies als primäre - äthanolische - Wirkung oder als Folge membranöser Veränderungen anzusehen ist.

Diese Pathomechanismen erklären die Einflußlosigkeit einer Äthanolgabe ohne β -Zell-Stimulus, die beobachtete Dämpfung der hormonellen Antwort nach mehrmaliger Provokation (38) und die Wirkungslosigkeit von Glukagon als Stimulus (36). Das Fehlen histologischer Veränderungen ist damit gleichfalls erhellt.

Bei Adipösen ist aufgrund dieser Theorie eine qualitative Änderung in der β -Zelle, insbesondere eine Abstumpfung der Sensibilität der Membran anzunehmen (98). Beim Diabetiker, bei dem das Ausmaß der β -Zell-Insuffizienz großen Einfluß hat, ist hauptsächlich die verminderte sofortige Verfügbarkeit des Hormons maßgebend (98).

Das Glukosefließgleichgewicht und die Glukosetoleranz werden im akuten Alkoholismus von einem insulininduzierten gesteigerten Verbrauch sowie von einer teilweise insulinunabhängigen peripheren Verwertung bestimmt (129). Von Einfluß ist auch die Absorptionsrate der Glukose in den Eingeweiden. Bei Steigerung dieser Rate kann Äthanol über eine verbesserte c-AMP-regulierte Glukose-Absorption als Stimulus (98) oder als Toxin via Aktivitätsdämpfung des Darmes und verminderte Absorption (85) wirken. Übersehen werden darf auch nicht die Blockade der hepatischen Glukoneogenese und Glykogenolyse.

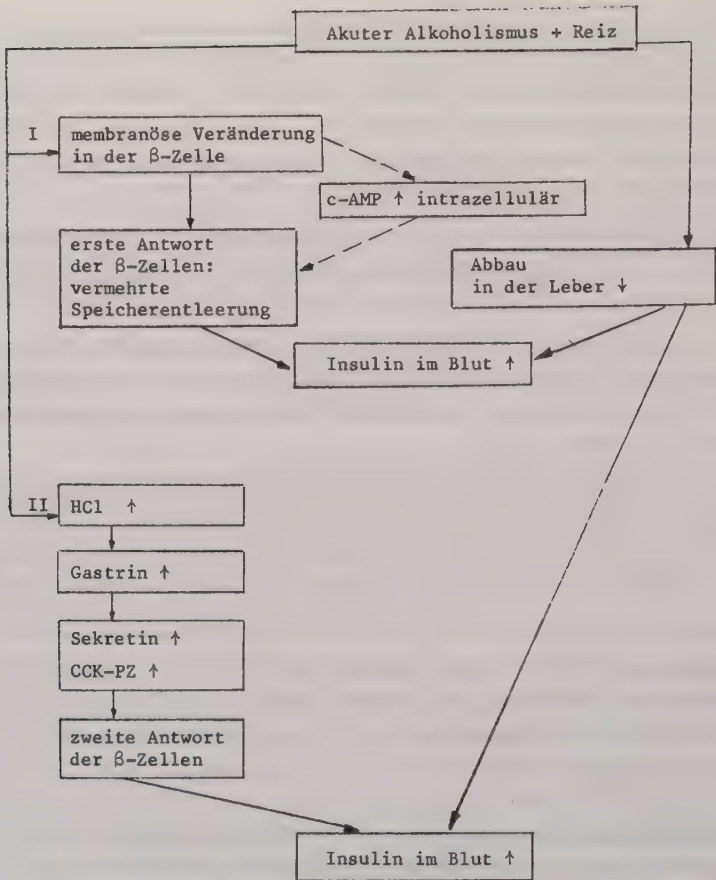


Abb. 17: Genese der plasmatischen Insulinsteigerung
in der akuten Alkoholintoxikation
beim gesunden, nicht gefasteten Menschen.

Ein anderer Pathomechanismus ist für die Alterationen im Alkoholrausch nach längerem Fasten verantwortlich. IRI und Plasma-Glukose haben sich auf niedrigerem Level eingependelt (8). Äthanol blockiert die Leberglukoneogenese, die Hauptquelle der Glukoseproduktion (61, 124). Die veränderte Sensibilisierung der β -Zelle auf Glukose ist ohne Einfluß, da die β -Zellen nicht direkt gereizt werden. Der Blutzuckerabfall ist somit regelrecht von einer verminderten Insulininkretion begleitet. Additiv wirkt sich eine Dämpfung der Insulinabgabe durch die Katecholamine aus (149), die während der Nahrungskarenz bereits erhöht sind (8) und durch Alkoholkonsum weiter steigen.

Röjdmärk (118) diskutiert auch noch einen Calcium-Mangel, der verhindert, daß der fasteninduzierte Glukagonanstieg sich in einem Insulinanstieg widerspiegelt.

Beim chronischen Alkoholismus, bei dem der Alkohol einen festen Bestandteil der kalorischen Nahrungsaufnahme darstellt, bleibt der potenzierende Alkoholeffekt ebenfalls aus. Der Organismus neigt insgesamt zur Glukoseintoleranz (35, 46, 98, 130, 131).

Sereny e.a. (130) sehen hierin eine Erschöpfung der endokrinen Pankreasfunktion, unabhängig vom Zustand der Leber, wie es bereits von Friedenberg und Mitarbeitern (36) durch die repetitiven Glukosegaben angedeutet werden konnte.

Grodsky e.a. (nach 130) dokumentieren eine refraktäre Phase der β -Zelle in der Insulinabgabe. Schlienger e.a. (128) zeigen darüber hinaus eine relative Insulinresistenz in Alkoholikern. Es findet sich zwar eine persistierende Hyperinsulinämie in Alkoholikern mit Fettleber, kompensierter und dekompensierter Cirrhose, aber die Glukosetoleranz bleibt dabei vermindert. Dieser Sachverhalt ändert sich auch nicht durch eine stimulationsabhängige Hyperreaktivität der β -Zellen, die besonders bei den Cirrhotikern ausgeprägt ist.

Die basale Hyperinsulinämie soll dabei ihren Grund in einem verminderten hepatischen Abbau haben, die Hyperreaktivität aber in einer Hyperinkretion der Langerhans'schen Inseln.

Die Theorie, unter der sich Pankreaserschöpfung und Insulinresistenz bei Hyperinsulinämie vereinen lassen, ist folgende: Im Pankreas wird nur noch unvollständiges, nicht mehr funktionsfähiges Insulin gebildet.

Somit ist dem Alkohol bei langdauerndem Konsum, im Gegensatz zur akuten Alkoholintoxikation, durchaus eine diabetogene Wirkung zuzusprechen. Für die Wahrscheinlichkeit, daß sich ein Diabetes entwickeln wird, sind vermutlich zwei Faktoren maßgeblich: eine genetische Disposition und die Dauer und Häufigkeit von Alkoholabstinenzen, die den β -Zellen eine Erholung ermöglichen. Darüber hinaus sistiert dabei die Zufuhr des Kohlenhydrats Äthanol.

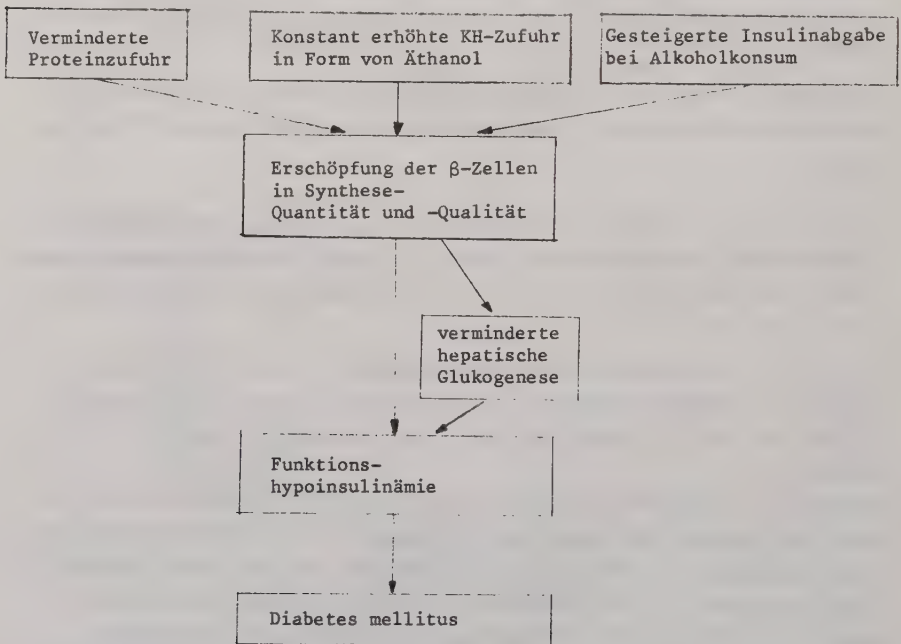


Abb. 18: Die diabetogene Wirkung des Alkohols in chronisch Suchtkranken.

Andererseits werden auch chronisch Suchtkranke mit Hypoglykämien beschrieben (82, 83, 131). Der schlechte Ernährungszustand der Patienten und eine geänderte Reaktionsbereitschaft der NNR (32, 47, 83) sowie ein Mangel an Rohstoffen in die Leere laufende Hyperglukagonämie (55) scheinen dafür maßgeblich zu sein. Vereinzelt sind außerdem exzessive Hyperinsulinämien nach kleinsten Glukosegaben beobachtet worden (47).

Bei ketoacidotischen Alkoholikern werden Hyperglykämien beschrieben (53), was vermutlich auf eine erhöhte Konzentration der glukoneogenetischen und lipolytischen Hormone HGH, Cortisol, Adrenalin und Glukagon zurückzuführen ist, so daß der niedrige Plasma-Insulin-Spiegel sekundär bedingt ist, zumal die Therapie der Wahl Glukoseinfusionen sind.

Schließlich soll noch auf die nicht geklärte Rolle der Äthanolmetaboliten hingewiesen werden, deren Einfluß sich durch die positive Wirkung von Präinfusionen darstellen läßt (62).

6. Gonaden

Sehr deutlich reagieren die männlichen Gonaden auf Alkohol.

Bei Ratten stimuliert Alkohol in geringer Dosis die Gonaden und fördert die Testosteronabgabe über einen positiven Einfluß auf die LH-Inkretion der Hypophyse (21, 22). In höheren Dosen (über ca. 1 g / kg KG) setzt Alkohol die Aktivität der Gonaden herab, sowohl über eine verminderte hypophysäre Stimulierung (21, 22) als auch über eine direkte Einflußnahme auf die Gonaden, was durch die histologischen Veränderungen, Nekrosen und Atrophien, meist nach langdauernder Einwirkung, nachgewiesen ist (6, 7, 29, 155).

Beim Menschen setzt eine akute Alkoholintoxikation den Testosteronspiegel herab (44, 88, 90, 121, 174), wobei bisher nur Alkoholmengen von über 1,5 g / kg KG untersucht wurden.

Von Bedeutung soll dabei der Grad der Gewöhnung des Trinkers an den Alkohol sein, d.h. die Häufigkeit und die Quantität des Rauschmittelverbrauchs. Unregelmäßige, leichte Trinker zeigen eine größere Reduktion des Plasmatestosterongehalts als Männer mit regelmäßigem Alkoholverbrauch (127). Auch manifestiert sich bei heftigen Katerbeschwerden, gemeinhin als Zeichen von Alkoholunverträglichkeit gewertet, ein stärker reduzierter Hormonspiegel als bei nur leichten Postintoxikationsbeschwerden (176).

Die Äthanolinduzierte Testosteronverminderung im Plasma kann nicht über die hypophysäre Regulation erfolgen, da gleichzeitig mit der Plasma-Testosteronverminderung sowohl eine LH-Reduzierung als auch eine LH-Konzentrationserhöhung (89, 90.) beschrieben wird (67, 176). Die meist sofort bei Trinkbeginn meßbare Senkung des Testosteronspiegels dürfte in erster Linie von extrahypophysären Faktoren bestimmt sein: Alkohol steigert

- die Aktivität der hepatischen Testosteron-A-Ring-Reduktase (122) sowie
- die Bindungskapazität des Plasmaeiweißes (44, 63) und
- die metabolische Clearance einschließlich der Diurese (44).

Ferner hat Äthanol eine direkt toxische Wirkung auf die Leydigischen Zwischenzellen (151).

Es soll auch noch erwähnt werden, daß sich während der Intoxikation die Konzentration von Östradiol, Östron und Androstendion nicht ändert (44, 176),

ebenso die Interkonversionsraten zwischen Testosteron, Androstendion, Östron und Östradiol (44).

Erst in der Postintoxikationsphase wird der Östradiolspiegel als erniedrigt angegeben (176).

Bei einem Dauerversuch mit 3 g / kg KG / d tritt bereits am 5. Trinktag eine andauernde Plasmatestosteron-Konzentrations-Verminderung ein (44, 45).

Der chronische Alkoholiker ohne manifeste Leberfunktionsstörung verhält sich nahezu gleich wie der akute Trinker: meist regelrechte Testosteronpegel, die bei Äthanolaufnahme vermindert werden. Desgleichen sind die TBG-Konzentrationen und der hormonelle Metabolismus gesteigert (32, 109). Einzig die supranormalen Testosteronwerte im Entzug (32) weisen auf eine bereits erfolgte testikuläre Adaption an die äthanolische Suppression hin. Langsam entwickelt der Trinker eine Hypoandrogenität und Hypogonadie, noch unabhängig von Funktionseinschränkungen der Leber (68).

Laboriert der Suchtkranke zusätzlich noch an einem Leberschaden, so beschleunigt sich die Entwicklung der persistierenden Imbalanz der Sexualhormone: Die Kranken sind hypoandrogenisiert. Meist ist der Testosteronwert erniedrigt (28, 43, 97, 151), und die Östrogene im Plasma sind akkumuliert (101, 153, 154, 157), so daß sich insgesamt eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen den beiden Hormongruppen zugunsten des Östradiols und vor allem des um 4/5 schwächeren Östrons ergibt (13, 159). Lester e.a. (68) fordern noch eine erhöhte zelluläre Sensitivität gegenüber Plasma-Östrogen.

Zu dieser Imbalanz tragen bei:

- eine direkt toxische Wirkung des Suchtmittels auf die Leydigischen Zwischenzellen (151),
- eine Störung des Hypothalamus und der Hypophyse mit einem daraus resultierenden unterbrochenen hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Regelkreis (83, 97),
- ein erhöhter TBG-Spiegel mit verminderter biologischer Verfügbarkeit von Androgenen (32),
- die Tendenz des Organismus, alle Geschlechtshormone peripher vermehrt zu Östrogenen zu konvertieren (43),
- die Bereitschaft der cirrhotischen Leber, Androstendion in größerem Ausmaß zu dieser Interkonversion abzugeben (157) sowie Östrogen nur noch in kleinem Ausmaß zum Abbau aufzunehmen (157),

- die erhöhte Aktivität der Testosteron-Reduktase (69, 122) und
- eine zu vermutende Äthanolinduzierte Hemmung der Testosteronneubildung aus DHA, wie sie in vitro gemessen werden kann (144).

Darüber hinaus wird von Rossi e.a. (120) und Van Thiel e.a. (155) eindrucksvoll der Einfluß der Nahrungszusammensetzung nachgewiesen. Eine proteinreiche Diät kann bei Ratten das Auftreten von Degenerationen der Testes zumindest hinauszögern.

Sämtliche oben genannten Veränderungen scheinen, gleich einem „circulus vitiosus“, sich selbst zu stimulieren, da sie ausgeprägter in den Patienten zu beobachten sind, die auch merklich stärker feminisiert sind (153).

Zur Pathogenese: Für eine direkte Schädigung der Leydigischen Zwischenzellen des Hodens spricht deren Unvermögen, auf exogenes HCG zu reagieren (151). Der pathophysiologische Mechanismus, aufgrund dessen Alkohol auf Dauer die Steroidsynthese und -abgabe beeinflusst, ist nicht bekannt. Diskutiert wird eine Veränderung des Redoxpotentials (152).

Die Feminisierung und Gynäkomastie beim Cirrhotiker alkoholischer Ätiologie wird durch hormonelle Verschiebung zugunsten der Östrogene, besonders des Östrons, erklärt. Dem über der Norm liegenden Prolaktin spricht man eine fördernde Wirkung zu (153).

Zur Pathogenese des Hypogonadismus und der Infertilität selbst liegen neben dem Testosteronmangel folgende Beobachtungen vor:

- Die erhöhte DHA-Konzentration soll über eine Reaktivierung des Corpus pineale den Hoden atrophieren lassen (32).
- Adrenalin, dessen Blutspiegel Äthanol erhöht, läßt den Hoden verkümmern (6).
- Aus der Östrogentherapie des Prostatacarcinoms ist die testikuläratrophische Wirkung des Steroids bekannt (97).
- Im Tierversuch wurde eine Epithelzellnekrose nach direkter Alkoholinjektion in den Testes dargelegt; ähnliche Degenerationen im histologischen Bild sind auch bei chronischen Alkoholikern beschrieben (151).
- Im Tierversuch ist ferner die Alkoholdehydrogenase kompetitiv hemmbar, so daß die zur Spermatogenese notwendige Oxydation von Retinal zu Retinol sistiert (152).

- Eine andauernde Blockade dieser Oxydation kann, über Cofactoren, das Redoxgleichgewicht in den Leydigischen Zwischenzellen weiter unterbinden.

Angefügt sei noch der Hinweis auf den Mangel an Gonadotropinen sowie auf den gestörten Regelkreis (siehe daselbst). Auch soll eine Hyperprolaktinämie die Gonadotropinwirkung dämpfen, selbst bei erhöhtem LH-FSH-Blutspiegel.

Ferner ist noch zu erwähnen, daß das Übergewicht der weiblichen Steroide, wie physiologischerweise bei der Frau, eine erhöhte Alkoholunverträglichkeit und -schädlichkeit nach sich zieht, da vor allem die hepatoprotektive Wirkung der Androgene gemindert ist (78).

Abschließend sei noch einmal die Wichtigkeit des Zeitfaktors betont, der es erst den anfangs geringen Läsionen ermöglicht, sich zu vertiefen und das Anpassungsvermögen der Keimdrüsen zu erschöpfen. Mit Beginn einer Leberschädigung und der daraus resultierenden Hyperöstrogenisierung wird das Fortschreiten des Verfalls potenziert, bis hin zur vollständigen Funktionsunfähigkeit der Gonaden mit zellulärem Verfall und inadäquater Regeneration (157).

So weit die Befunde bei Männern.

Bei alkoholsüchtigen Frauen ohne Leberschaden kann es zu einer sekundären Amenorrhoe kommen, die nach Abstinenz voll reversibel ist (123). Andererseits ist auch durchaus eine Schwangerschaft bei alkoholsüchtigen Frauen möglich.

Die Kinder dieses alkoholsüchtigen Mütter neigen gehäuft zum Symptomenkomplex der Alkoholembryopathie. Dieses Syndrom wird aber nicht auf eine hormonelle Dysregulation während der Schwangerschaft, sondern auf eine primär schädigende Wirkung des Alkohols auf die Frucht zurückgeführt (23, 79).

Der Grund für die verschiedenartige Ausprägung der Alkoholwirkung bei Frauen dürfte zum einen im Altersunterschied liegen: die Frauen mit alkoholinduzierter vorgezogener Menopause sind meist älter. Von Einfluß scheint auch die Suchtentwicklung zu sein, das heißt, ob die Frauen plötzlich stark zu trinken anfangen oder über eine allmähliche Dosissteigerung während vieler Jahre zur Trinkerin wurden. Nach Ryback begünstigt die plötzliche starke Suchtentwicklung die Amenorrhoe (123).

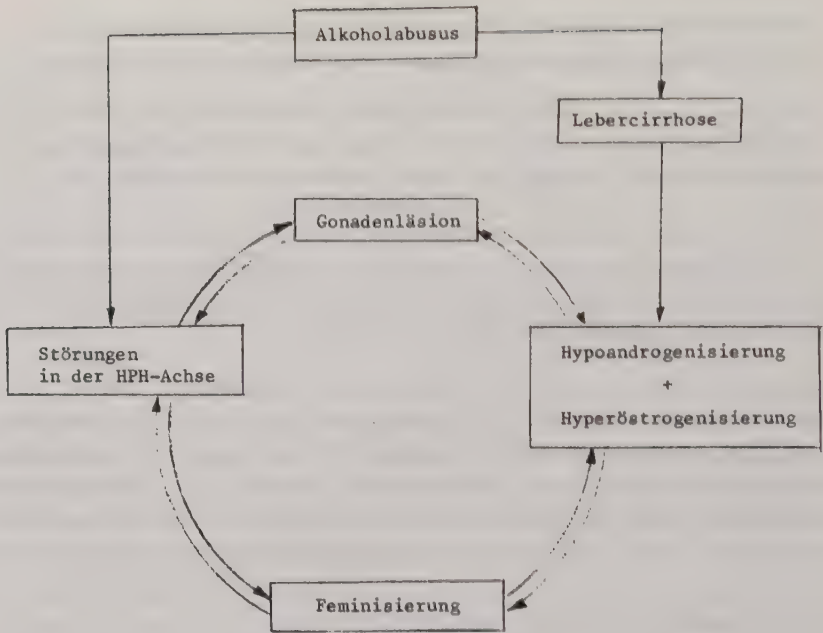


Abb. 19: Der „Circulus vitiosus“ der alkoholinduzierten endokrinen Dysfunktionen beim Alkoholiker mit Lebercirrhose.

IV. Zusammenfassung

Die alkoholinduzierten Funktionsänderungen endokriner Drüsen lassen sich - besonders in der akuten Alkoholintoxikation - auf folgende fünf Reaktionstypen reduzieren:

- kein Einfluß durch Alkoholkonsum
- Aktivitätsverminderung durch Alkoholkonsum
- differenzierter Einfluß, abhängig von der Stoffwechsellage
- differenzierter Einfluß, abhängig von der Alkoholkonzentration
- Aktivitätssteigerung durch Alkoholkonsum.

Dabei ist der Eintritt einer dieser Veränderungen noch abhängig von der Dauer des Alkoholismus und vom Zustand von Leber und Niere. Im folgenden werden die akuten Veränderungen aufgeführt und den chronischen gegenübergestellt.

Ohne Einfluß bleibt nach derzeitigem Wissen ein Alkoholrausch auf die Glandula thyroidea bezüglich T_3 und T_4 , auf die α -Zellen des endokrinen Pankreas sowie auf den TSH- und FSH-Spiegel im Blut.

Beim chronischen Alkoholiker zeigen sich T_3 und T_4 sowie TSH ebenfalls unauffällig, FSH meist erhöht, parallel zu LH. Bei Manifestation eines Leberschadens bleibt FSH vermehrt; TSH steigt, wie bei Hypothyreotikern, bei vermindertem Gesamt- T_3, T_4 .

Eine deutlich pressorische Wirkung des Äthanolis dokumentiert sich meßbar in der Plasma-Konzentrations-Verminderung der neurohypophysären Hormone ADH und Oxytocin.

Die der ADH-Reduktion konträre Hyperhydrierung bei chronischen Alkoholikern wird als Folge überschießender humero-renaler Gegenregulation interpretiert.

Als gesichert gilt allgemein, daß die Testosteronsynthese und -abgabe in den männlichen Gonaden gehemmt wird. Ob diese Hemmung dosisrelevant ist, d.h. nur bei Alkoholgaben von mehr als ca. 1 g / kg KG erfolgt, wird diskutiert.

Für die weiblichen Keimdrüsen wird ebenfalls eine toxische Alkoholwirkung vermutet, kann aber bisher nicht verifiziert werden.

Beim chronischen Alkoholismus lassen sich eine Degeneration und ein Funktionsausfall der männlichen Gonaden nachweisen. Mit Eintritt eines irreversiblen Leberschadens manifestieren sich beim Mann meist eine Hyperöstrogenisierung und Hypoandrogenisierung. Dieses Übergewicht der weiblichen Steroide bedingt, wie bei der Frau physiologisch, eine erhöhte Alkoholunverträglichkeit mit erhöhter Schädlichkeit für die Leber (78), ein mit großer Wahrscheinlichkeit sich selbst beschleunigender Circulus vitiosus.

Die β -Zellen des endokrinen Pankreas und die HGH-Inkretion der Adenohypophyse werden als die einzigen Drüsen beschrieben, deren Reaktion auf Alkohol je nach Stoffwechsellaage differiert.

Die HGH-Inkretion sinkt beim chronischen Alkoholiker - bis zum völligen Ausfall -, wenn Alkohol in Verbindung mit einem Reiz verabreicht wird, der physiologischerweise die Wachstumshormonabgabe steigert. Fehlt dieser Reiz, so provoziert Äthanol eine vermehrte HGH-Inkretion.

Keine Veränderung der β -Zellen des endokrinen Pankreas ist nachzuweisen, wenn Alkohol allein gegeben wird. Eine verbesserte Glukosetoleranz - über eine gesteigerte Insulinsekretion in beiden Antwortphasen - wird dokumentiert bei Alkoholkonsum in Verbindung mit einem Inkretionsreiz, sowohl beim Gesunden wie beim Adipösen und der Mehrzahl von Zuckerkranken, meist solchen mit Altersdiabetes. Diabetogen kann Äthanol bei chronischen Alkoholikern wirken, da die β -Zellen, als Folge eines physiologischen Leistungsmaximums, erschöpfbar sind.

Von der Blutkonzentration des Alkohols abhängig stellen sich die Aldosteron- und die LH-Inkretion in ihrem Verhalten dar.

Minimale Alkoholspiegel gehen mit erhöhtem Aldosteron- und LH-Spiegel einher, was interpretiert wird als Gegenregulation zum Elektrolyt- und Wasserverlust via ADH-Entzug bzw. Testosteronabfall als primäre Äthanolwirkung.

Größere Alkoholmengen senken beide Hormonspiegel. Dies gilt auch bei chronischen Alkoholikern, bei denen allerdings eine Hyperhydrierung beobachtet werden kann, vermutlich durch Adaption und die anfänglich über die meiste Zeit

des Tages bestehenden vergleichsweise geringen Alkoholwerte. Ein weiterer LH-Anstieg wird begleitend zum manifesten Leberschaden verzeichnet.

Als aktivitätssteigernd wird ein Alkoholrausch vornehmlich bei der Nebenniere und deren zentralnervöser Steuerung manifest. ACTH im Blut nimmt man als im akuten sowie chronischen Alkoholismus erhöht an, und zwar als Folge eines reserpinähnlichen Effekts des Äthanols im Gehirnstamm, gefolgt von einer CRF-Ausschüttung. Die ACTH-Erhöhung bedingt eine Hypercorticosteroidämie. Die trope Wirkung des Adenohypophysenhormons auf den Adrenalcortex kann dabei gestört sein, da das Ausmaß der Hypercorticosteroidämie nicht der ACTH-Ausschüttung entsprechen muß und Alkoholkonsum beim chronisch Suchtkranken den heraufgesetzten Spiegel an NNR-Hormonen mindert, anstatt, wie beim Alkoholrausch, zu steigern. Vereinzelt geht die Hypercorticosteroidämie mit einer pathogenetisch ungeklärten cushingoiden Veränderung einher, die derzeit nur durch die sofortige Reversion bei Alkoholkarenz und ein regelrechtes HGH- und Cortisolverhalten nach Insulinhypoglykämie vom veritablen Cushing-Syndrom zu unterscheiden ist. Das Hormon der Zona fascicularis, DHA, wird im chronischen Alkoholismus ebenfalls als erhöht angegeben, desgleichen, in beiden Alkoholismusarten, die von der Adrenalmedulla synthetisierten biogenen Amine, besonders Adrenalin.

Beschrieben wird für akute und chronische Alkoholiker eine abnorme PRL-Stimulierbarkeit. Bei Lebercirrhose mit Feminisierung ist PRL hoch.

Hyperaktiv sind auch die C-Zellen der Glandula thyroidea; der Calcium-Haushalt jedoch ist unverändert, bei ebenfalls erhöhtem PTH.

Die diskutierten Mechanismen, durch die Alkohol auf das Endocrinum einwirkt, sind vielfältig. Als primäre Wirkung läßt sich zwischen Veränderungen in elektro-chemischen Potentialen und Eingriffen in enzymatischen Systemen unterscheiden.

Zu den besonders im zentral-nervösen Bereich zu beobachtenden Potentialänderungen läßt sich anführen, daß die Autoregulation der Gehirndurchblutung nach Alkoholkonsum aufgehoben wird, was die Durchblutung je nach Menge des Äthanols steigert oder vermindert (27).

Tab. 26: Der Einfluß des Alkohols auf die Funktion endokriner Drüsen im Menschen, soweit bekannt, eingeteilt nach den 5 Wirkungsmöglichkeiten im akuten Alkoholismus, verglichen mit den Veränderungen im chronischen Alkoholismus und bei Lebercirrhose. Zeichenerklärung: $\emptyset$ keine Änderung; - Verminderung; + Anstieg; ++ starker Anstieg.

Alkoholwirkung	Akuter Alkoholismus	Chronischer Alkoholismus	bei Lebercirrhose
Kein Einfluß	Adenohypophyse (FSH, TSH) $\emptyset$ Gland. thyroidea (T_3 , T_4) $\emptyset$ Endokr. Pankreas (α -Zellen) $\emptyset$	Adenohypophyse (TSH) $\emptyset$ (FSH) + Gl. thyroidea (T_3 , T_4) $\emptyset$	Anstieg von TSH, FSH Periph. Umwandlung von T_4 zu T_3 vermind.
Pressorischer Effekt	Neurohypophyse (ADH, Oxytocin) - Gonaden σ (Testosteron) - Gonaden φ (vermutet) -	Neurohypophyse (ADH; Oxytocin vermutl.) - { Ausfall der Gonaden (σ und φ) bis zur bindegewebigen Degeneration	Hepat. bedingte Hyperöstrogenisierung Extragonadale Östrogensynthese
Wirkung, differenziert nach Stoffwechsellaage	Alkohol ohne Stimulus: Adenohypophyse (HGH) ++ Endokrines Pankreas: β -Zellen $\emptyset$ Alkohol mit Stimulus: Adenohypophyse (HGH) - Endokrines Pankreas: β -Zellen ++	Adenohypophyse: Ausfall der HGH-Inkretion Endokrines Pankreas: β -Zellen Erschöpfung	

Forts. Tab. 26

Wirkung,
differenziert
nach
Alkoholkonzentration,
biphasischer Effekt

LH ++

Adenohypophyse (LH) -

Alkoholkonzentration hoch:

Adenohypophyse (LH) -

NNR-Zona-glomerulosa
(Aldosteron) +

NNR-Zona-glomerulosa
(Aldosteron) +

Fördernder
Alkohol-
effekt

Adenohypophyse
(PRL) abnorm stimulierbar
(ACTH) ++

PRL ++

NNR-Zona-fascicularis
(Glukocorticoide) ++

NNR-Zona-fascicularis
(Glukocorticoide) ++

mit Abfall bei Alkoholkonsum (1)
++ und cushingoides Aussehen (2)
NNR-Zona-reticularis (DHA) +

NNM (Adrenalin, Noradrenalin) ++

NNM (Adrenalin, Noradrenalin) ++

Gl. thyroidea: C-Zellen +

Gl. parathyr. +

Ferner ändern sich extrazellulär und im Urin die Na/K-Verhältnisse, so daß intrazelluläre Änderungen, gefolgt von einer Verlangsamung der Nervenleitungsgeschwindigkeit, nicht von der Hand zu weisen sind. Möglicherweise ist eine zu beobachtende allgemeine Sedierung bis hin zur leichten Nervenparese die klinische Manifestation dieses Geschehens.

Zur Möglichkeit des Eingriffs an Synapsen:

- Eine verstärkte dopaminerge Tätigkeit wird für die PRL-Inkretions-Änderungen vermutet.
- Die gesteigerte ACTH-Abgabe wird als Folge einer reserpinähnlichen Wirkung des Äthanol verstanden.
- Eine direkte oder indirekte Blockade der α -adrenergen Rezeptoren wird als Ursache des pressorischen Alkoholeffektes auf die HGH-Inkretion angenommen.

Nicht eindeutig zu gewichten ist der Einfluß chemischer Potentialänderungen sowie Eingriffe an enzymatischen Systemen hinsichtlich der Funktion der Adenylat-Cyclase in NNR und Pankreas. Ähnlich schwer zu differenzieren ist auch die Alkoholwirkung, wiederum im Pankreas, auf die Membranpermeabilität der β -Zellen, die nur dann Veränderungen unterliegt, wenn zusätzlich ein physiologischer Reiz gesetzt wird.

Eindeutige Eingriffe in das intrazelluläre enzymatische Geschehen lassen sich im NNM und in den männlichen Gonaden darstellen.

In der Adrenal-Medulla von Ratten - wahrscheinlich auch beim Menschen - findet sich eine erhöhte Aktivität des Enzyms Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase, was zu einem Übergewicht der Adrenalin-Synthese gegenüber Noradrenalin führt.

In den Gonaden wird das Enzym Alkoholdehydrogenase kompetitiv durch Alkohol gehemmt: die für die Spermatogenese wesentliche Oxydation Retinal $\rightarrow$ Retinol ist nicht mehr möglich. Das Redox-Gleichgewicht verschiebt sich, und die Testosteronsynthese unterbleibt.

Inwieweit eine Zelle überhaupt noch ihre Funktion erfüllen kann, solange sie vornehmlich mit der Metabolisierung des Zellgiftes Alkohol beschäftigt ist,

ist nicht untersucht. Ebenso wenig ist bekannt, wie das intrazelluläre Milieu durch die Abbauprodukte des Äthanol verändert wird.

Die sekundären Wirkungen des Alkohols auf das Endocrinium sind hauptsächlich durch Leber und Niere generiert. Ein verminderter Katabolismus, wie bei Glukocorticoiden, oder erhöhter Katabolismus, wie bei Testosteron und ADH bei Ratten, sind die dokumentierten alkoholinduzierten hepatischen Veränderungen. In den Regelkreis der Glukosetoleranz greift Äthanol fördernd ein durch die Hemmung der hepatischen Glukoneogenese.

Die Niere bestimmt durch Modifikation der urinären Exkretion ebenfalls den hormonellen Plasmaspiegel mit; der Corticosteroidanstieg im Blut soll durch eine verminderte Ausscheidung mit bestimmt sein.

Für die biologische Verfügbarkeit ist die Bindung des Hormons an Plasmaeiweiß bestimmend: Der freie Plasma-Testosteron-Spiegel sinkt, da das Androgen unter Alkohol vermehrt an Plasmaeiweiß gebunden werden soll.

Von sekundärem Einfluß speziell auf die Gonadenatrophie sei, so Farmer und Mitarbeiter (32), eine Reaktivierung des Corpus pineale.

Wenig untersucht sind die Interaktionen der hormonellen Veränderungen untereinander. Besonders hervorzuheben ist dabei die Glukosetoleranz, deren Verbesserung infolge eines äthanolpotenzierten Insulinstieg dokumentiert ist; fast nichts ist jedoch bekannt über den gleichzeitigen Einfluß durch die Veränderung in der HGH-, Glukocorticoid-, Glukagon- und Adrenalininkretion.

Ferner ist ungeklärt das Zusammenspiel von Calcitonin, Parathormon und Glukocorticoiden, neben dem Knochenmetabolismus, intestinaler Resorption, renaler Exkretion, und Vitamin-D-Einfluß auf den Calciumspiegel.

Insbesondere die sekundären Wirkungen des Alkohols auf die Funktion endokriner Drüsen zeigen eindrucksvoll, wie verfehlt es wäre, den menschlichen Organismus nur als Nebeneinander verschiedener Regelkreise zu sehen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Allolio B., Winkelmann W., Hipp F.X., Bosch H., Böttcher W.:
Das alkoholinduzierte Cushing-Syndrom.
Dtsch.med.Wschr. 105: 819; 1980
- 2) Anderson D. C.:
The effect of alcohol on the hepatic metabolism of hormones.
Eur.J.clin.Invest. 8: 267; 1978
- 3) Andreani D., Tamburrano G., Tamburrano S., Gambardella S.:
Hormonal changes in alcohol hypoglycemia.
Diabetologia 10: 357; 1974
- 4) Aziz O., Schmidt W.:
Elimination of vasopressin by the normal and the damaged liver.
Pflügers Arch. 367: 165; 1976
- 5) Bacopoulos N.G., Bhatnagar R.K., Van Orden III L.S.:
The effects of subhypnotic doses of ethanol
on regional catecholamineturnover.
J.Pharmacol.exp.Ther. 204: 1; 1978
- 6) Badr F.M., Bartke A.:
Effect of ethylalcohol on plasma testosterone level in mice.
Steroids 23: 921; 1974
- 7) Badr F.M., Bartke A., Dalterio S., Bulger W.:
Suppression of testosterone production bei ethylalcohol.
Possible mode of action.
Steroids 30: 647; 1977
- 8) Bagdade J.D., Gale C.C., Porte jr. D:
Hormone fuel interrelationships during alcohol hypoglycemia in man.
Proc. Soc.exp.Biol.Med. 141: 540; 1972
- 9) Baxter J.D., Funder J.W.:
Hormone receptors.
New Engl. J. Med. 301: 1149; 1979
- 10) Bellet S., Roman L., De Castro O., Herrera M.:
Effect of acute ethanol intake
on plasma-11-hydroxycorticosteroid levels.
Metabolism 19: 664; 1970
- 11) Bellet S., Yoshimine N., De Castro O.A.P., Roman L.,
Perman S.S., Sandberg H.:
Effects of alcohol ingestion on GH-Levels.
Their relation to 11-hydroxycorticoid levels and serum FFA.
Metabolism 20: 762; 1971
- 12) Bivens H.L., Feldman J.M., Durham N.C.:
Effect. of ethanol and its metabolites on insulin release.
Diabetes 22: 314; 1973
- 13) Bjork J.T., Varma R.R., Borkowf H.I.:
Clomiphene citrate therapy in a patient with Laennec's cirrhosis.
Gastroenterology 72: 1308; 1977

- 14) Blackard W.G., Heidingsfelder, S.A.:
Adrenergic receptor control mechanism for growth-hormone secretion.
J.clin.Invest. 47: 1407; 1968
- 15) Bode C., Martini G.A., Bode J.C.:
Effect of alcohol
on microsomal cortisol 4en-5α-reductase
in the liver of the rats fed on a standard or low protein diet.
Hormone Metab. Res. 10: 62; 1978
- 16) Bourgeois J.M., Lafout J.L., Macabies J.:
Dépression par l'éthanol de la décharge de catécholamines
provoquée par l'hypoglycémie chez le chien.
Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et des ses filiales
168: 1029; 1974
- 17) Bynum jr. D.K., Matthews H.R., Wood J.G.:
Effects of chronic ethanol intoxication on adrenal medullary catecholamines.
J. Cell Biol. 63: 45 a; 1974
- 18) Chalmers R.J., Bennie E.H., Johnson R.H., Masterton G.:
Growth-hormone, prolactin, corticosteroid responses to insulin hypoglycaemia
in alcoholics.
Brit.med.J. i: 337; 1978
- 19) Chopra I.J., Tulchinsky D., Greenway F.L.:
Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis.
Ann. internal Med. 79: 198; 1973
- 20) Chopra I.J., Solomon D.H., Chopra U., Young R.T., Teco G.N.C.:
Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin
in hepatic cirrhosis:
Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine.
J.clin.Endocrin.Metab. 39: 501; 1974
- 21) Cicero T.J., Badger T.M.:
Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis
in the male rat.
J.Pharmacol.exp.Ther. 201: 427; 1977
- 22) Cicero T.J., Bernstein D., Badger T.M.:
Effect of acute alcohol administration
on reproductive endocrinology in the male rat.
Alcoholism 2: 249; 1978
- 23) Claren S.K., Smith D.W.:
The fetal alcohol syndrome.
New Engl. J.Med. 298: 1063; 1978
- 24) Cobo E.:
Effect of different doses of ethanol
on the milk-ejecting reflex in lactating women.
Am.J.Obstet.Gynec. 115: 817; 1973
- 25) Cohen S.L., MacIntyre I., Grahame-Smith D., Walker J.G.:
Alcohol-stimulated calcitonin release
in medullary carcinoma of the thyroid.
Yearbook Endocrin. 1974: 146

- 26) Deck K.A. (Hrsg.):
Endokrinologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, ¹1976
- 27) Decker K.:
Hirndurchblutung nach Biergenuß.
Münch.med.Wschr. 117: 576; 1975
- 28) Distiller L.A., Sagel J., Dubowitz B., Kay G.,
Carr P.J., Katz M., Kew, M.C.:
Pituitary-gonadal function
in men with alcoholic cirrhosis of the liver.
Hormone Metab. Res. 8: 461; 1976
- 29) Dixit V.P., Angrawal M., Lohiya N.V.:
Effect of a single ethanol injection into the vas deferens
on the testicular function of rats.
Endokrinologie 67: 8; 1976
- 30) Dymling J.F., Jungberg L., Hillgard C.J.,
Greenberg P.B., Evans J.M., MacIntyre I.:
Whisky: a new provocative test for calcitonin secretion.
Acta endocrinol. 82: 500; 1976
- 31) Ellis F.W.:
Effect of ethanol on plasma corticosterone levels.
J.Pharmacol.exp.Ther. 153: 121; 1966
- 32) Farmer R.W., Fabre jr. L.F.:
Some endocrine aspects of alcoholism.
Adv.exp.Med.Biol. 56: 277; 1975
- 33) Forth W., Henschler D., Rummel W. (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliograph.Institut, Mannheim, Wien, Zürich, ¹1975
- 34) Frajria R., Angeli A.:
Alcohol-induced Pseudo-Cushing's syndrome.
Lancet i: 1050; 1977
- 35) Freinkel N., Arky R.A., Singer D.L., Cohen A.K., Bleicher S.J.,
Anderson J.D., Silberts C.K., Forster A.E.:
Alcohol hypoglycemia IV. Current concepts of its pathogenesis.
Diabetes 14: 350; 1965
- 36) Friedenberg R., Metz R., Mako M., Surmaczynska B.:
Differential plasma-insulin response
to glucose and glucagon stimulation following ethanol priming.
Diabetes 20: 397; 1971
- 37) Fry J.R., English J., Lowing R.K., Chakraborty J., Symons A.M., Marks V.:
Effect of chronic ethanol ingestion
on the structure and function of liver, adrenals and testes of male rats.
Brit.J. Alcohol Alcoholism 12: 177; 1978
- 38) Fuchs A.R.:
Ethanol and the inhibition of oxytocin release in lactating rats.
Acta endocrinol. 62: 546; 1969

- 39) Ganda O.P., Sawin C.T., Iber F., Glennon J.A., Mitchell M.L.:
Transient suppression of growth hormone secretion
after chronic ethanol intake.
Alcoholism 2: 297; 1978
- 40) Ganong W.F.:
Lehrbuch der medizinischen Physiologie.
Übers., bearb. u. erg. v. W. Auerwald.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, ³1974
- 41) Geokas M.C., Rinderknecht H.:
Corticotropin (ACTH) and cortisol in the blood
of alcoholics and of patients with acute pancreatitis.
Gastroenterology 66: 697; 1974
- 42) Gibbens G.L., Chard T.:
Observations on maternal oxytocin-release during human labour
and the effect of intravenous alcohol administration.
Am.J.Obstet.Gynec. 126: 243; 1976
- 43) Gordon G.G., Olivo J., Rafii F., Southren A.L.:
Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver.
J.clin.Endocrin.Metab. 26: 1018; 1975
- 44) Gordon G.G., Altman K. Southren A.L., Rubin E., Lieber C.S.:
Effect of alcohol (ethanol) administration
on sex-hormone metabolism in normal men.
New Engl. J. Med. 295: 793; 1976
- 45) Gordon G.G., Southren A.L., Lieber C.S.:
The effects of alcoholic liver disease and alcohol ingestion
on sex-hormone levels.
Alcoholism 2: 259; 1978
- 46) Hed R., Nygren A., Rödmark S., Sundblad L.:
Decreased glucose tolerance in chronic alcoholics after alcohol ingestion
when fed a carbohydrate poor diet.
Hormone Metab. Res. 7: 115; 1975
- 47) Hed R., Nygren A., Rödmark S., Sundblad L.:
Does a disturbed insulin release promote hypoglycemia in alcoholis?
Acta med. scand. 204: 57; 1978
- 48) Heynen C., Luisetto G., Cecchetti M., Kanis J.A.,
Brassine A., Gaspar S., Franchimont P.:
La calcitonine sérique dans la cirrhose éthylique.
Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales
171: 690; 1977
- 49) Mornstein L., Crowe C., Gruppo R.:
Adrenal carcinoma in child with history of fetal alcohol syndrome.
Lancet ii: 1292; 1977
- 50) Ihrig T.J., Pettit N.B., French S.W.:
Reduced adrenergic sensitivity in vivo in acute ethanol-fed rats.
Res.Comm.chem.Pathol.Pharmacol. 21: 149; 1978

- 51) Israel Y., Videla L., MacDonald A., Bernstein J.:
Metabolic alterations produced in the liver
by chronic ethanol administration.
Biochem.J. 134: 523; 1973
- 52) Israel Y., Videla L., Bernstein J.:
Liver hypermetabolic state after chronic ethanol consumption:
hormonal interrelations and pathogenic implications.
Fed.Proc. 43: 2052; 1975
- 53) Isselbacher K.J.:
Metabolic and hepatic effects of alcohol.
New Engl. J.Med. 296: 612; 1977
- 54) Jenkins J.S., Connolly J.:
Adrenocortical response to ethanol in man.
Brit.med.J. ii: 804; 1968
- 55) Joffe B.I., Shires R., Seftel H.C., Heding L.G.:
Plasma insulin, C-peptide, and glucagon levels
in acute phase of ethanol-induced hypoglycaemia.
Brit.med.J. ii: 678; 1977
- 56) Jones K.L., Smith D.W., Ulleland C.N., Streissguth A.P.:
Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers.
Lancet i: 1267; 1973
- 57) Jones K.L., Smith D.W., Streissguth A.P., Myrianthopoulos H.C.:
Incidence of fetal alcohol syndrome
in offspring of chronically alcoholic women.
Pediat.Res. 8: 440; 1974
- 58) Karl H.J.:
Das Cushing-Syndrom.
Internist 5: 1; 1964
- 59) Klempel K.:
Über die Nebennierenrinden- und Schilddrüsenaktivität
von Alkoholikern und Polytoxikomanen.
Nervenarzt 44: 268; 1973
- 60) Koch W., Pusch H.J., Wegerer M., Fährer E.:
Schädigungen innerer Organe bei chronischem Alkoholkonsum.
Med.Welt 27: 2367; 1976
- 61) Krebs A.A., Freedland R.A., Hems R., Stubbs M.:
Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol.
Biochem.J. 112: 117; 1969
- 62) Kuhl C., Andersen O.:
Glucose and tolbutamide-mediated insulin response
after preinfusion with ethanol.
Diabetes 23: 821; 1974
- 63) Kuller L.H., May S.J., Perper J.A.:
The relationship between alcohol, liver disease, and testicular pathology.
Am.J.Epidemiol. 108: 192; 1978
- 64) Kuo W.N., Hodgins D.S., Kuo J.F.:
Adenylate cyclase in the islets of Langerhans.
J.biol.Chem. 248: 2705; 1973

- 65) Lamberts S.W.J., Klijn J.G.M., de Jong F.H., Birkenhäger J.C.:
Hormone secretion in alcohol-induced Pseudo-Cushing's-Syndrome.
JAMA 242: 1640; 1979
- 66) Lemere F., Smith J.W.:
Alcohol-induced sexual impotence.
Am.J.Psychiat. 130: 212; 1973
- 67) Leppäluoto J., Rapeli M., Varis R., Ranta T.:
Secretion of the anterior pituitary hormones in man:
effect of ethyl alcohol.
Acta physiol. scand. 95: 400; 1975
- 68) Lester R., Eagon P., Van Thiel D.H.:
Feminisation of the alcoholic:
The estrogen/testosterone ratio (E/T).
Gastroenterology 76: 415; 1979
- 69) Lieber C.S.:
Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury.
New Engl. J.Med. 298: 888; 1978
- 70) Lindholm J., Fabricius Bjerre N., Bahnsen M., Boiesen P.,
Bangstrup L., Lau Pedersen M., Hagen C.:
Pituitary-testicular function in patients with chronic alcoholism.
Eur.J.clin.Invest. 8: 269; 1978
- 71) Lindholm J., Fabricius-Bjerre N., Bahnsen M.,
Boiesen P., Hagen C., Christensen T.:
Sex-steroids and sex-hormone binding
in males with chronic alcoholism.
Eur.J.clin.Invest. 8: 273; 1978
- 72) Linkola J., Fyhrquist F., Nieminen M.M., Weber T.H., Tontti K.:
Renin-Aldosteron-Axis in ethanol intoxication and hangover.
Eur.J.clin.Invest. 6: 191; 1976
- 73) Linkola J., Fyhrquist F.:
Urinary cyclic AMP and vasopressin excretion in rat strains
selected for their alcohol intake.
Acta physiol. scand. 102: 364; 1978
- 74) Linkola J., Ylikahri R., Fyhrquist F., Wallenius M.:
Plasma-vasopressin in ethanol intoxication and hangover.
Acta physiol. scand. 104: 180; 1978
- 75) Linnoila M., Seppälä T., Gordin A., Karonen S.L.:
Combined effect of ethanol and thyroid-releasing hormone (TRH) or ORG 2766
on serum-prolactin, thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid hormones
(T₃, T₄ and rT₃).
Acta pharmacol.toxicol. 45: 405; 1979
- 76) Loosen P.T., Prange jr. A.J.:
Alcohol and the anterior-pituitary secretion.
Lancet ii: 985; 1977
- 77) Luisier M., Vodoz J.F., Donath A., Courvoisier B., Garcia B.:
Carence en 25-hydroxyvitamine D avec diminution de l'absorption intestinale
de calcium et de la densité osseuse dans l'alcoolisme chronique.
Schweiz.med.Wschr. 107: 1529; 1977

- 78) Maier K.P., Seitz D., Haag G., Peskar M., Gerk W.:
Histologische und laborchemische Verlaufsbeobachtungen
bei Patienten mit alkoholischer Hepatopathie.
Verhandlungen d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. 84: 1087; 1978
- 79) Majewski F., Bierich J.R., Löser H., Michaelis F., Leiber B., Bettecken F.:
Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie.
Münch.med.Wschr. 118: 1635; 1976
- 80) Majumdar S.K.:
Hyperprolactinaemia in chronic alcoholics treated with promazine.
Lancet ii: 101; 1978
- 81) Majumdar S.K.:
Serum prolactin in chronic alcoholics.
Practitioner 222: 693; 1979
- 82) Margraf H.W., Moyer C.A., Ashford L.E., Lavalley L.W.:
Adrenocortical function in alcoholics.
J.surg.Res. 7: 55; 1967
- 83) Marks V., Wright J.W.:
Endocrinological and metabolic effects of alcohol.
Proc. R.Soc.Med. 70: 337; 1977
- 84) Mashiter K., Mashiter G.D., Field J.B.:
Effects of prostaglandine E₁, ethanol and TSH
on the adenylat-cyclase-activity of beef thyroid plasma-membranes
and cyclic-AMP content of dog thyroid slices.
Endocrinology 94: 370; 1974
- 85) McMonagle J., Felig P.:
Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion
in normal and diabetic subjects.
Metabolism 24: 625; 1975
- 86) Mendelson J.H.:
Biologic concomitants of alcoholism II.
New Engl. J.Med. 283: 71; 1970
- 87) Mendelson J.H., Ogata M., Mello N.K.:
Adrenal function and alcoholism, I. Serum cortisol.
Psychosomat.Med. 33: 145; 1971
- 88) Mendelson J.H., Mello N.K.:
Alcohol, aggression and androgens.
J.psychiat.Res. 10: 322; 1974
- 89) Mendelson J.H., Mello N.K., Ellingboe J.:
Effects of acute alcohol intake on pituitary-gonadal hormones
in normal human males.
J.Pharmacol.exp.Ther. 202: 676; 1977
- 90) Mendelson J.H., Ellingboe J., Mello N.K., Kuehnle J.:
Effects of alcohol on plasma testosterone and luteinizing hormone levels.
Alcoholism 2: 255; 1978
- 91) Mendelson J.H., Stein S.:
Serum cortisol levels in alcoholic and nonalcoholic subjects
during experimentally induced ethanol intoxication.
Psychosomat.Med. 28: 616; 1966

- 92) Merry J., Marks V.:
Plasma-hydrocortisone response to ethanol in chronic alcoholics.
Lancet i: 921; 1969
- 93) Merry J., Marks V.:
The effect of alcohol, barbiturate and diazepam
on hypothalamic / pituitary / adrenal function in chronic alcoholics.
Lancet ii: 990; 1972
- 94) Metz R., Berger S., Mako M.:
Potentiation of the plasma insulin response to glucose
by prior administration of alcohol.
Diabetes 18: 517; 1969
- 95) Michal G.:
Biochemical pathways. (Revised edition)
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1974
- 96) Mowat N.A.G., Edwards C.R.W., Fisher R., McNeilly A.S.,
Anderson D.D., Green J.R.B., Dawson A.M.:
Clinical and hormonal changes in male patients with chronic liver disease.
Quart.J.Med. 44: 631; 1975
- 97) Mowat N.A.G., McNeilly A.S., Edwards C.R.W., Dawson A.M.:
Androgen and gonadotropin disturbance in male patients with liver disease.
Clin.Sci.mol.Med. 48: 12 p; 1975
- 98) Nikkilä E.A., Taskinen M.R.:
Ethanol-induced alterations
of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia and insulin secretion
in normal, obese, and diabetic subjects.
Diabetes 24: 933; 1975
- 99) Nomura S., Pittman C.S., Chambers Jr. J.B., Buck M.W., Shimizu T.:
Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine
in patients with the hepatic cirrhosis.
J.clin.Invest. 56: 643; 1975
- 100) Ogata M., Mendelson J.H., Mello N.K., Majchrowicz E.:
Adrenal function and alcoholism. II: Catecholamines.
Psychosomat.Med. 33: 159; 1971
- 101) Olivo J., Gordon G.G., Rafii F., Southren A.L.:
Estrogen metabolism in hyperthyroidism and in cirrhosis of the liver.
Steroids 26: 47; 1975
- 102) Oxenkrug G.F.:
Dexamethasone test in alcoholics.
Lancet ii: 795; 1978
- 103) Palmer J.P., Ensink J.W.:
Stimulation of glucagon secretion by ethanol-induced hypoglycemia in man.
Diabetes 24: 295; 1975
- 104) Paton A.:
Alcohol-induced Cushingoid syndrome.
Brit.med.J. ii: 1504; 1976
- 105) Peng T.C., Gitelman H.J.:
Ethanol-induced hypocalcemia, hypermagnesemia and inhibition
of serum-calcium-raising effect of parathyroid hormone in rats.
Endocrinology 94: 608; 1974

- 106) Perman E.S.:
The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla in man.
Acta physiol. scand. 44: 241; 1958
- 107) Perman E.S.:
The effect of ethyl-alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the cat.
Acta physiol. scand. 48: 323; 1960
- 108) Perman E.S.:
Effect of ethanol and hydration
on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline
and on the blood sugar of rats.
Acta physiol. scand. 51: 68; 1961
- 109) Persky H., O'Brien C.P., Fine E., Howard W.J., Khan M.A., Beck R.W.:
The effect of alcohol and smoking
on testosterone function and aggression in chronic alcoholics.
Am.J.Psychiat. 134: 621; 1977
- 110) Pohorecky L.A., Joffe L.S., Berkeley H.A.:
Effects of ethanol on the adrenal medulla of the rat.
Pharmacology 12: 340; 1974
- 111) Pohorecky L.A.:
Effects of ethanol on central and peripheral noradrenergic neurons.
J.Pharmacol.exp.Ther. 189: 380; 1974
- 112) Potter D.E., Wilson L.M., Ellis S.:
Suppression of isoproterenol-induced hyperglycemia by ethanol.
Proc. Soc.exp.Biol.Med. 146: 972; 1974
- 113) Potter D.E.:
Effects of ethanol and 3-mercaptopycolinic acid
on isoproterenol and epinephrine induced changes in glucose homeostasis
in normal and alloxan-diabetic rats.
Biochem.Pharmacol. 26: 2231; 1977
- 114) Priem H.A., Shanley B.C., Malan C.:
Effect of alcohol administration
on plasma GH-response to insulin-induced hypoglycemia
Metabolism 25: 397; 1976
- 115) Rahwan R.G., O'Neill P.J., Miller P.D.:
Differential secretion of catecholamines and tetrahydroisoquinolines
from the bovine adrenal medulla.
Life Sci. 14: 1927; 1974
- 116) Redlich F.C., Freedman D.X.:
Theorie und Praxis der Psychiatrie, Bd. II.
Aus d. Amerik. v. H.Schultz u. H.Weller.
Suhrkamp Taschenbuch Wissenschaft 148.
Suhrkamp-Verlag, Frankfurt a.M., 1970
- 117) Rees L.H., Besser G.M., Jeffcoate W.J.:
Alcohol-induced Pseudo-Cushing's Syndrome.
Lancet i: 726; 1977

- 118) R jdm r K.S.:
Counterregulation of basal insulin secretion during alcohol hypoglycemia in hypercalcemic and normocalcemic man.
Acta med. scand. 201: 45; 1977
- 119) Root A.W., Reiter E.O., Andriola M., Duckett G.:
Hypothalamic-pituitary function in fetal alcohol syndrome.
J.Pediat. 87: 585; 1975
- 120) Rossi M.A., Zucoloto S.:
Condition of rat testes after prolonged ethanol consumption.
Arch.Pathol.labor.Med. 102: 263; 1978
- 121) Rowe P.H., Racey P.A., Shenton J.C., Ellwood M., Lehane J.:
Effects of acute administration of alcohol and barbiturates on plasma luteinizing hormone and testosterone in man.
J.Endocrinol. 63: 50p; 1974
- 122) Rubin E., Lieber C.S., Altman K., Gordon G.G., Southren A.L.:
Prolonged ethanol consumption increases testosterone metabolism in the liver.
Science 191: 563; 1976
- 123) Ryback R.S.:
Chronic alcohol and menstruation.
JAMA 238: 2143; 1977
- 124) Salasp r  M.P., Pikkarainen P., Lindros K.:
Ethanol-induced hypoglycaemia in man:
its suppression by the alcohol dehydrogenase inhibitor 4-methylpyrazole.
Eur.J.clin.Invest. 7: 487; 1977
- 125) Sarles H.:
Chronic calcifying pancreatitis - chronic alcoholic pancreatitis.
Gastroenterology 66: 604; 1974
- 126) Sarles H.:
Alcohol and the pancreas.
Ann. NY Acad.Sci. 252: 171; 1975
- 127) Savolainen M.J., Jauhonen V.P., Hassinen I.E.:
Effects of clofibrate on ethanol-induced modification in the liver and on adipose tissue metabolism:
role of hepatic redox state and hormonal mechanisms.
Biochem.Pharmacol. 26: 425; 1977
- 128) Schlienger J.L., Bickle F., Demangeat C., Hasselmann M., Immler M.:
Analyse de l'insulinos cretion par le dosage du peptide C an cours des h patopathies alcooliques.
Nouv. Presse m d., p, 4011; 1978
- 129) Searle G.L., Shames D., Cavalieri R.R., Bagdade J.D., Porte jr. D.:
Evaluation of ethanol hypoglycemia in man:
turnover studies with C-6¹⁴ glucose.
Metabolism 23: 1023; 1974
- 130) Sereny G., Endrenyi L.:
Mechanism and significance of carbohydrate intolerance in chronic alcoholism.
Metabolism 27: 1041; 1978

- 131) Shanley B.C., Robertson E.J., Joubert S.M., North-Coombes J.D.:
Effect of alcohol on glucose tolerance.
Lancet i: 1232; 1972
- 132) Shimizu T., Takaishi M., Shishiba Y.:
Effect of ethanol on the peripheral metabolism of thyroxine.
Endocrinol.japon. 25: 201; 1978
- 133) Siegenthaler W. (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, ³1976
- 134) Smals A.G., Kloppenborg P.W., Njo K.T., Knoben J.M., Ruland C.M.:
Alcohol-induced Cushingoid syndrome.
Brit.med.J. ii: 1298; 1976
- 135) Smals A.G.H., Njo K.T., Knoben J.M., Ruland C.M., Kloppenborg P.W.C.:
Alcohol induced Cushingoid syndrome.
J. R.College of Physicians of London 12: 36; 1977
- 136) Smals A.G., Kloppenborg P.W.:
Alcohol-induced Pseudo-Cushing's-Syndrome.
Lancet i: 1369; 1977
- 137) Spann W., Heinemann W.:
Gewicht und Lipoidgehalt der Nebenniere in Abhängigkeit von der Todesursache.
Dtsch.Ztschr.gerichtl.Med. 44: 77; 1955
- 138) Stokes P.E.:
Adrenocortical activation in alcoholics during chronic drinking.
Ann. AY Acad.Sci. 215: 77; 1973
- 139) Stuart D.D., Schultz A.L.:
Thyroid function tests stimulating Graves' disease in alcoholic hepatitis.
Ann. internal Med. 89: 514; 1978
- 140) Takki S., Tammisto T.:
The effect of operative stress on plasma catecholamine levels
in chronic alcoholics.
Acta anaesthesiol. scand. 18: 127; 1974
- 141) Tamburrano G., Tamburrano S., Gambardella S., Andreani D.:
Effects of alcohol on growth-hormone-secretion in acromegaly.
J.clin.Endocrin.Metab. 42: 193; 1976
- 142) Taskinen M.R., Nikkilä E.A.:
Ethanol-induced hyperinsulinemia in normal, obese, and diabetic subjects.
Eur.J.clin.Invest. 4: 382; 1974
- 143) Taskinen M.R., Nikkilä E.A.:
Nocturnal hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia
following moderate evening intake of alcohol.
Acta med. scand. 202: 173; 1977
- 144) Thaler H.:
Serum-Bilirubin und Kreatinin bei Alkoholikern.
Dtsch.med.Wschr. 102: 1234; 1977
- 145) Tiscornia O.M., Palasciano G., Sarles H.:
Atropine and exocrine pancreatic secretion in alcohol-fed dogs.
Am.J.Gastroenterol. 63: 33; 1975

- 146) Treffaut M.J., Tiscornia O.M., Palasciano G., Hage G., Sarles H.:
Chronic alcoholism and endogenous gastrin.
Am.J.Gastroenterol. 63: 29; 1975
- 147) Trojan A.:
Epidemiologie des Alkoholkonsums und der Alkoholkrankheit
in der Bundesrepublik Deutschland.
Internist.Welt 7: 241; 1980
- 148) Turkington R.W.:
Serum prolactin levels in patients with gynecomastia.
J.clin.Endocrinol. 34: 62; 1974
- 149) Turner R.C., Oakley N.W., Nabarro J.D.M.:
Changes in plasma-insulin during ethanol-induced hypoglycemia.
Metabolism 22: 111; 1973
- 150) Tze W.J., Frieren H.G., MacLeod P.M.:
Growth-hormone response in fetal alcohol syndrome.
Arch. Diseases Child 51: 703; 1976
- 151) Van Thiel D.H., Lester R., Sherins R.J.:
Hypogonadism in alcoholic liver disease: evidence for a double effect.
Gastroenterology 67: 1188; 1974
- 152) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Lester R.:
Ethanol inhibition of vitamin A metabolism in the testes:
possible mechanism for sterility in alcoholics.
Science 196: 941; 1974
- 153) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Lester R.:
Plasma estrone and prolactin concentrations
are elevated in men with gynecomastia and spider angiomas.
Gastroenterology 68: A77/934; 1975
- 154) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Lester R., Loriaux D.L., Braunstein G.D.:
Plasma estrone, prolactin, neurophysin and sex-steroid-binding-globulin
in chronic alcoholic men.
Metabolism 24: 1015; 1975
- 155) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Lester R., Goodman M.D.:
Alcohol-induced testicular atrophy -
an experimental model for hypogonadism occurring in chronic alcoholic men.
Gastroenterology 69: 326; 1975
- 156) Van Thiel D.H.:
Testicular atrophy and other endocrine changes in alcoholic men.
Med.Aspects hum.Sexol. 10: 153; 1976
- 157) Van Thiel D.H., Lester R.:
Therapy of sexual dysfunction in alcohol abusers: a Pandora's box.
Gastroenterology 72: 1354; 1977
- 158) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Little J.M., Lester R.:
Alcohol: its effect on the kidney.
Metabolism 26: 857; 1977
- 159) Van Thiel D.H., Gavalier J.R., Lester R.:
Alcohol-induced ovarian failure in the rat.
Am.J.clin.Invest. 61: 624; 1978

- 160) Van Thiel D.H., Lester R., Vaitukaitis J.:
Evidence for a defect in pituitary secretion of luteinizing hormone
in chronic alcoholic men.
J.clin.Endocrin.Metab. 47: 499; 1978
- 161) Van Thiel D.H., Lester R.:
Further evidence for hypothalamic-pituitary dysfunction in alcoholic men.
Alcoholism 2: 265; 1978
- 162) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Wight C., Smith W.J., Abuid J.:
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced growth hormone (hGH) responses
in cirrhotic men.
Gastroenterology 75: 66; 1978
- 163) Vesin P.:
Action de la vitamine D2 et du 25-hydroxycholecalciférol
sur la calciurie du cirrhotique alcoolique.
Nouv. Presse méd., p. 1373; 1978
- 164) Vodoz J.F., Luisier M., Donath A., Courvoisier B., Garcia B.:
Diminution de l'absorption intestinale de 47-calcium
dans l'alcoolisme chronique.
Schweiz.med.Wschr. 107: 1525; 1977
- 165) Voelter W., Klingler W., Göbel P., Kalbacher H.:
Hypothalamus-Regulationshormone.
Med.Welt 29: 1728; 1978
- 166) Wagner G., Fuchs A.R.:
Effect of ethanol on uterine activity during suckling in post-partum women.
Acta endocrinol. 58: 133; 1968
- 167) Wellhörner H.H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, ²1976
- 168) Wells S.A., Cooper C.W., Ontjes D.A.:
Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol
in patients with medullary thyroid carcinoma -
an effect apparently not mediated by gastrin.
Metabolism 24: 1215; 1975
- 169) Wernze H., Schmitz E.:
Plasma prolactin and prolactin release in liver cirrhosis.
Acta hepatogastroenterol. 24: 97; 1977
- 170) Wiedemann H.R.:
Embryofetales Alkoholsyndrom.
Med.Welt 28: 874; 1977
- 171) Williams R.R.:
Breast and thyroid cancer and malignant melanoma
promoted by alcohol-induced pituitary secretion
of prolactin, THS, and MSH.
Lancet i: 996; 1976
- 172) Williams G.A., Bowser E.N., Hargis G.K., Kukreja S.C.,
Shah J.H., Vora N.M., Henderson W.J.:
Effect of ethanol on parathyroid hormone and calcitonin secretion in man.
Proc. Soc.exp.Biol.Med. 159: 187; 1978

- 173) Wright J., Merry J., Fry D., Marks V.:
Pituitary function in chronic alcoholism.
Adv.exp.Med.Biol. 59: 253; 1975
- 174) Wright J.:
Endocrine effects of alcohol.
Clinics Endocrinol.Metabol. 7: 351; 1978
- 175) Yanaihara T., Troen P., Troen B.R., Troen M.L.:
Studies of the human testis. III:
Effect of estrogen on testosterone formation in human testis in vitro.
J.clin.Endocrin.Metab. 34: 968; 1972
- 176) Ylikahri R., Huttunen M., Härkönen M., Seuderling U.,
Onikki S., Karonen S.L., Adlercreutz H.:
Low plasma testosterone values in men during hangover.
J. steroid Biochem. 5: 655; 1974
- 177) Ylikahri R.H., Huttunen M.O., Härkönen M.:
Effects of ethanol on anterior pituitary secretion of trophic hormones.
Lancet ii: 1353; 1976
- 178) Ylikahri R.H., Huttunen M.O., Härkönen M., Leino T.,
Helenius T., Lienendahl K., Karonen S.L.:
Acute effects of alcohol on anterior pituitary secretion
of the tropic hormones.
J.clin.Endocrin.Metab. 46: 715; 1978
- 179) Zanoboni A., Zanoboni-Muciaccia W.:
Elevated basal growth hormone levels
and growth hormone response to TRH
in alcoholic patients with cirrhosis.
J.clin.Endocrin.Metab. 45: 576; 1977

Lebenslauf:

Name: Werner Alfons Ludwig Stadtherr

Eltern: Alfons Johann Stadtherr,
Johanna Stadtherr, geb. Artmeier

Geburtstag und -ort: 05-10-54, Landshut

Familienstand: seit 21-09-79 verheiratet, keine Kinder

Schulbildung

1961 - 1965 Volksschule Landshut-Berg

1965 - 1974 Hans-Leinberger-Gymnasium, Landshut

Studium:

1974 Beginn des Studiums der Physik (Diplom)
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1975 Wechsel des Studienfaches, Beginn des Studiums
der Medizin (01-04-75)

1981 Abschluß des Studiums der Medizin mit dem
dritten Staatsexamen (07-04 und 23-04-81)

Beruf:

1981 Approbation (06-05-81)

